Aus der Medizinischen Klinik I
des St. Josef Hospital Bochum – Universitätsklinik -
der Ruhr-Universität Bochum
Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang E. Schmidt

**Orlistat reduziert die Gallenblasenmotilität
durch Verminderung der Cholecystokinin-Serumspiegel**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Mark Ellrichmann
aus Hagen
2004

Dekan:	Prof. Dr. med. G. Muhr
Referent:	PD Dr. med. F. Schmitz
Korreferent:	PD Dr. med. B. Henning
Tag der Mündlichen Prüfung:	09.11.2004

Meiner Mutter in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	Seite
1.1 Physiologie des Fettstoffwechsels	1
1.2 Physiologie der Gallensäuren	2
1.3 Gallenblasenmotilität	3
1.4 Cholecystokinin	4
1.5 Gallensteine	7
1.6 Definition der Adipositas	10
1.7 Epidemiologie der Adipositas	10
1.8 Pathophysiologie der Adipositas	11
1.9 Risiken der Adipositas	11
1.10 Kosten der Adipositas	13
1.11 Therapie der Adipositas	13
1.11.1 Indikationen	13
1.11.2 Therapieoptionen	14
1.11.3 Diätetische Maßnahmen	14
1.11.4 Verhaltenstherapie	14
1.11.5 Körperliche Aktivität	14
1.11.6 Operative Therapie	15
1.11.7 Pharmakotherapie	15
1.12 Orlistat	16
1.13 Fragestellung und Ziel der Studie	19
 2. Methodik	
2.1 Probanden	20
2.2 Volumenbestimmung	21
2.3 Serumproben	21
2.4 Bioassay	21
2.4.1 Cholecystokininextraktion	21
2.4.2 Bestimmung der CCK-Konzentration mittels CCK-Acinus-Bioassay	22
2.4.3 Acinipräparation	22

	Seite
2.4.4 Inkubationsansätze und Inkubationsphase	23
2.4.5 Amylasebestimmung	24
2.4.6 Erstellung der Standardkurve und Bestimmung der CCK-Konzentration	24
2.4.7 Überprüfung auf Zellschädigung	24
2.5 Statistische Analyse	25
 3. Ergebnisse	
3.1 Gallenblasenvolumina	26
3.2 Cholecystokininkonzentrationen	30
 4. Diskussion	
4.1 Volumenbestimmung	33
4.2 Reizmahlzeit	35
4.3 Cholecystokinin und Nahrungsaufnahme	36
4.4 Cholecystokinin und Magenentleerung	38
4.5 Wirkung von Orlistat auf den Fettstoffwechsel	39
4.6 Hydrolyse von Triglyceriden	40
4.7 Cholecystokinin und Kettenlänge der Fettsäuren	41
4.8 Cholecystokinin-Signaltransduktion und Lithogenese	42
 5. Zusammenfassung	46

1. Einleitung

1.1 Physiologie des Fettstoffwechsels

Bei einer ausgewogenen Ernährung beträgt der Fettgehalt im Mittel zwischen 100 und 150 Gramm pro Tag. Der Hauptanteil von 95% ist dabei auf die Triglyceride verteilt, hinzu kommen 2 bis 8 g Phospholipide, 300 bis 400 mg Cholesterinester und die fettlöslichen Vitamine A, D, E und K. Chemisch bestehen die Triglyceride aus einem Glycerolgerüst, das mit drei freien Fettsäuren unterschiedlicher Kettenlängen durch Esterbindungen verknüpft ist (Koolman and Röhm, 1994).

Die Verdauung der Nahrungsfette beginnt innerhalb des Magens durch mechanische Emulgierung. Zu einem geringen Prozentsatz ist eine ungespaltene Resorption der Triglyceride möglich, eine enzymatische Spaltung ist jedoch Voraussetzung für eine physiologische Resorption. Die verantwortlichen Lipasen stammen aus den Zungendrüsen, dem Magen und dem Pankreas, wobei 10 - 30% der Triglyceride im sauren Milieu des Magens durch die Zungendrüse- und Magenlipase und die verbleibenden 70 - 90% über die Pankreaslipase im Duodenum und oberen Jejunum gespalten werden.

Nach weiterer mechanischer Emulgierung des Chymus, hauptsächlich durch die Motorik des distalen Magens, entfaltet die Pankreaslipase ihre lipolytische Aktivität in Anwesenheit von Calcium und einer Ko-Lipase, die ihrerseits durch Trypsinogenwirkung aus der Pro-Ko-Lipase des Pankreas entsteht. Die Spaltung der Triglyceride erfolgt an der ersten und dritten Esterbindung und führt unter Wasserzufuhr zur Entstehung von freien Fettsäuren und Monoglyceriden. Unter Mitwirkung der Gallensäuren entstehen aus den freien Fettsäuren und Monoglyceriden spontan Mizellen, die über einen passiven Prozess über die Mukosazellen des Jejunums absorbiert werden (Silbernagl and Despopoulos, 1991; Borgstrom, 1980).

Abbildung 1: Physiologie des Fettstoffwechsels. Die Pankreaslipase hydrolysiert innerhalb des Darmlumens mit der Nahrung aufgenommene Triglyceride (TG) in Monoglyceride (MG) und freie Fettsäuren (FS). Die MG und FS bilden zusammen mit den Gallensalzen spontan Mizellen, die anschließend in die Mukosazellen aufgenommen werden.

1.2 Physiologie der Gallensäuren

Die Gallenflüssigkeit ist ein wesentlicher Bestandteil der physiologischen Fettverdauung und trägt zur Lösung der hydrophoben Fette im wässrigen Milieu des Duodenums und Jejunums bei.

Die Gallenflüssigkeit ist zusammengesetzt aus primären und sekundären Gallensäuren, Phospholipiden, Cholesterinestern, Proteinen und Bilirubin.

Die primären Gallensäuren, Taurocholsäure und Chenodeoxycholsäure, werden innerhalb der Hepatozyten aus Cholesterol durch die Enzyme Cholesterol-7a-Hydroxylase und Sterol-27-Hydroxylase synthetisiert. Sie enthalten ein Steroidgerüst mit ein bis drei Hydroxygruppen und einer Fettsäure als Seitenkette.

Die sekundären Gallensäuren, Ursodeoxycholsäure, Lithocholsäure und Deoxycholsäure entstehen in einem zweiten Schritt durch bakterielle Dehydroxylierung innerhalb des Darmlumens. Sämtliche biliären Lipide sind amphiphile Moleküle, die sich aufgrund ihrer Polarität an der Grenze zwischen Wasser und nicht-polaren Medien anlagern.

Nach Kontraktion der Gallenblase werden diese biliären Lipide in das Darmlumen freigesetzt und bilden spontan Mizellen mit den Nahrungsfetten (Russel and Setchell, 1992).

Abbildung 2: Zusammensetzung der menschlichen Galle

1.3 Gallenblasenmotilität

Die Entleerung der Galle in das postbulbäre Duodenum erfordert eine präzise Regulation zwischen Kontraktion der Gallenblasenmuskulatur und Relaxation des Sphincter Oddi.

Im nüchternen Zustand werden etwa 25% des Gallenblasenvolumens periodisch alle 120 Minuten über spontane myoelektrische Entladungen, die sogenannten Migratory Myoelectric Complexes (MMCs), entleert.

Eine Nahrungsaufnahme bewirkt über neuronale und hormonale Mechanismen eine Kontraktion der Gallenblase um etwa 75% des Ausgangsvolumens. Die Gallenblasenentleerung kann man dabei in drei Phasen unterteilen:

1. cephalische Phase
2. gastrische Phase
3. intestinale Phase.

In der cephalischen Phase wird über vagale Bahnen eine Kontraktion um ca. 15% des Ausgangsvolumens erreicht. Durch Dilatation der Magenwand wird anschließend vermutlich über einen gastroduodenalen Reflex, genauer antro-pyloro-cholecystischen Reflex, die gastrische Phase eingeleitet. Das Maximum der Kontraktion wird während der Cholecystikin-vermittelten intestinalen Phase

erreicht. Das Hormon Cholecystokinin (CCK) übt dabei seine Wirkung sowohl über direkte Effekte an der glatten Muskulatur als auch indirekt über Stimulation vagaler Nervenendigungen aus (Takahashi et al., 1991; Marzio et al., 1988).

1.4 Cholecystokinin

Cholecystokinin (CCK) ist ein Polypeptid, das während einer Mahlzeit von den endokrinen I-Zellen des Dünndarms ins Blut abgegeben wird.

CCK wurde im Jahr 1928 entdeckt. Ivy und Oldberg konnten zeigen, dass ein Bestandteil intestinaler Flüssigkeiten eine Gallenblasenkontraktion hervorrufen kann (Ivy and Oldberg, 1928). 15 Jahre später wurde zusätzlich die Fähigkeit zur Stimulation einer pankreatischen Enzymsekretion beschrieben (Harper and Raper, 1943).

Cholecystokinin wurde ursprünglich identifiziert als ein Polypeptid bestehend aus 33 Aminosäuren, wobei seit der ersten Aufreinigung multiple weitere molekulare Formen beschrieben wurden (Mutt and Jorpes, 1968). In diversen Spezies existieren Formen zwischen 8 und 83 Aminosäuren, die im Gastrointestinaltrakt, im Gehirn und im Blut in unterschiedlichen Konzentrationen vorkommen. Es hat sich gezeigt, dass alle Polypeptide mit mehr als acht Aminosäuren eine biologische Aktivität besitzen, die wiederum durch den amidierten Terminus und einen sulfatierten Tyrosinrest bestimmt wird.

Abbildung 3: Aminosäuresequenz von Cholecystokinin,
sulfatierter Tyrosinrest in Position 7 ausgehend vom Carboxyterminus

Abbildung 4: Aminosäuresequenz von Gastrin,
sulfatierter Tyrosinrest in Position 6 ausgehend vom Carboxyterminus

Für eine physiologisch relevante Messung des Cholecystokininspiegels muss also dieser N-Carboxy-Terminus sicher detektiert werden, was durch einen spezifischen

Radioimmunoassay und einen Bioassay mit Pankreasacini der Ratte möglich ist. Die hauptsächlichen Probleme in der CCK-Bestimmung bestehen 1. in den erwähnten multiplen molekularen Formen, 2. in der Strukturähnlichkeit mit Gastrin, das außerdem in wesentlich höheren Konzentrationen vorliegt und 3. in den sehr niedrigen CCK-Plasmaspiegeln, die sich im Bereich von wenigen pmol/l bewegen (Rehfeld, 1998).

Verschiedene Faktoren sind in der Lage, eine CCK-Sekretion zu stimulieren. Dabei stellt die „Selbstverdauung“ des CCK durch intraluminale Proteasen, v.a. Trypsin, einen negativen Regulationsmechanismus dar.

Abbildung 5: Physiologie der CCK- und Sekretinsekretion. Die intraluminale vorliegenden freien Fettsäuren (FA) und Aminosäuren (AA) bewirken eine Sekretion von Cholecystikin (CCK) aus den I-Zellen. CCK vermittelt über eine Gallenblasenkontraktion eine Ausschüttung von Gallensäuren (BA) ins Duodenum und bewirkt zusätzlich eine Ausschüttung von pankreatischen Enzymen (ENZ) aus dem Pankreas. Die Bikarbonatsekretion (HCO₃) aus dem Pankreas wird über Sekretin vermittelt.

Es wird postuliert, dass zwei zusätzliche Faktoren intraluminal die Sekretion von Cholecystokinin unterstützen: Zum einen ein Monitor-Protein, das in den Acinuszellen des Pankreas produziert und über den Ductus pancreaticus in das Duodenum sezerniert wird, und zum anderen ein intestinaler CCK-Releasing Factor aus duodenalen Zellen. Beide aktivieren die endokrinen I-Zellen des oberen Gastrointestinaltraktes und regen diese zur Sekretion von Cholecystokinin in den Blutkreislauf an (Schjoldager, 1994; Spannagel et al., 1996; Owyang, 1999).

Durch den Proteingehalt der aufgenommenen Nahrung wird die Trypsin-vermittelte Spaltung der beiden CCK-Sekretionsfaktoren blockiert, die intraluminale Konzentration der Sekretionsfaktoren steigt, so dass die I-Zellen nach Nahrungsaufnahme sowohl über diesen indirekten Mechanismus, als auch über eine direkte Wirkung von Triglyceriden, Monoglyceriden und freie Fettsäuren aktiviert werden (Walsh, 1994).

Abbildung 6: Regulation der intestinalen CCK-Freisetzung. CCK wird aus intestinalen I-Zellen möglicherweise vermittelt durch einen „Releasing Factor“ (CCK-RF) oder durch Monitorpeptide freigesetzt.

Die physiologische Wirkung wird dann durch den CCK-A- und den CCK-B-Gastrin-Rezeptor vermittelt. Im Bereich der glatten Muskulatur der Gallenblase finden sich

ausschließlich CCK-A-Rezeptoren. Dieser Rezeptor besteht aus drei Domänen: 1. die extramembranöse Domäne zur CCK-Bindung, 2. die heptahelicale Domäne und 3. die zytoplasmatische Domäne für die G-Protein-Bindung (Huang et al., 1994; James et al., 1987). Schmidt und Schmitz konnten 2002 bestätigen, dass CCK eine ähnliche Affinität zu dem CCK-A- und CCK-B-Gastrin-Rezeptor besitzt bei einer etwa 1000-fach höheren Affinität von Gastrin zum CCK-B-Gastrin-Rezeptor (Schmidt and Schmitz, 2002). Nach Bindung des Cholecystokinins an den CCK-A-Rezeptor wird eine Kaskade der Signalübermittlung ausgelöst, die in einer Kontraktion der glatten Muskulatur der Gallenblase mündet.

Als Vermittler der CCK-Wirkung zum Gehirn werden afferente vagale Nervenfasern vermutet, über die dem ZNS berichtet wird, dass ein bestimmter Füllungsgrad des Magens erreicht ist und somit ein Sättigungsgefühl eintritt. Die Funktion von CCK als einem von vielen Sättigungsfaktoren hat den Charakter eines negativen Feedbacks, so dass sich die Nahrungsaufnahme prinzipiell selbst begrenzt (Gutzwiller et al., 2000). Das lässt sich im Tierversuch nachweisen, wenn neben CCK zugleich Leptin appliziert und dadurch die Wirkung des CCK potenziert wird (Matson et al., 2000).

1.5 Gallensteine

Mit einer Prävalenz von 10 bis 20% in der erwachsenen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland stellt die Cholelithiasis eine Volkskrankheit dar. Dabei liegen bei etwa 80% der Patienten Cholesteringallensteine und nur bei etwa 20% Pigmentgallensteine vor.

Die Prävalenz des Gallensteinleidens variiert dabei in Abhängigkeit von geographischen und ethnischen Unterschieden. Beispielsweise treten in den asiatischen Regionen und in der schwarzen Bevölkerung Südafrikas nur bei 3% bis 6% der Population Gallensteine auf (Diehl, 1991).

Einen zusätzlichen Einfluß auf die Lithogenese haben das Alter und das Geschlecht. So konnte in einer großen dänischen Ultraschalluntersuchung eine direkte Korrelation zwischen dem Auftreten von Gallensteinen und dem Alter aufgezeigt werden. Unabhängig vom Alter wurde in verschiedensten Studien in der Vergangenheit eine mehr als doppelt so hohe Prävalenz von Gallensteinen bei Frauen wie bei Männern beschrieben (Jorgensen, 1987; Jorgensen, 1989).

Für die Pathogenese des Gallensteinleidens spielen drei Faktoren eine zentrale Rolle:

1. Motilitätsstörungen der Gallenblasenmuskulatur,
2. Übersättigung der Gallenblase mit Cholesterin,
3. Vorhandensein von Nukleationsfaktoren.

Die drei Hauptklassen der Gallensteine, Cholesterinsteine, schwarze Pigmentsteine und braune Pigmentsteine, unterscheiden sich dabei etwas in der Pathogenese.

Cholesterin und schwarze Pigmentsteine entstehen ausschließlich in der Gallenblase, während für braune Pigmentsteine, die sich innerhalb der ableitenden Gallenwege entwickeln, eine Entzündung in diesem Bereich essentiell ist. Braune Pigmentsteine enthalten hauptsächlich Calcium und entzündlich hydrolysierte Fettsäuren, die zusammen Seifen bilden und so die Steinbildung fördern.

Abbildung 7: Pathophysiologie der Gallensteinbildung

Innerhalb der Gallenblase spielt die Konzentration von Cholesterol die zentrale Rolle der Lithogenese. Bei hohen Cholesterolkonzentrationen wird der überschüssige Anteil nur noch unzureichend in Form von Mizellen und Vesikeln gelöst. Unilamellare Vesikel mit einem hohen Cholesterolanteil aggregieren zu

multilamellären Vesikeln, die wiederum zu Monohydratkristallen ausfallen. Die Mucine fungieren dabei als Nukleationsfaktoren, die die Kristallisation fördern und die Clearance der Kristalle aus der Gallenblase inhibieren. Damit wird ein Circulus vitiosus in Gang gesetzt, bei dem die erwähnten drei Faktoren der Lithogenese sich gegenseitig potenzieren.

Die Stase der Gallensäuren innerhalb der Gallenblase trägt wesentlich zur Lithogenese bei, wie an diversen Patientengruppen mit einer eingeschränkten Gallenblasenmotilität gezeigt werden konnte (Carey, 1993). Patienten, die über längeren Zeitraum ausschließlich parenteral ernährt wurden, entwickelten innerhalb weniger Tage Gallenblasensludge und ein signifikanter Anteil innerhalb von Wochen zusätzlich echodichte Gallensteine. Patienten mit einem hohen Querschnittssyndrom und konsekutivem Verlust der Innervation der Gallenblase haben ebenfalls eine höhere Prävalenz, an Gallensteinen zu erkranken. Obwohl Diabetiker mit einer autonomen diabetischen Polyneuropathie zusätzlich eine eingeschränkte Gallenblasenmotilität aufweisen, ist die Prävalenz an Gallensteinen nur geringfügig erhöht. Diabetes mellitus kann aber nur selten als alleiniger Risikofaktor für die Entwicklung von Gallensteinen gewertet werden, da die Mehrheit der Typ 2-Diabetiker mit den Faktoren Adipositas und Hypertriglyceridämie zusätzliche Risikofaktoren vereint.

Adipositas ist ein weiterer Risikofaktor für die Entwicklung von Cholesteringallensteinen und scheint mit einer erhöhten Aktivität der HMG-CoA-Reduktase (Hydroxyl-Methyl-Glutaryl-CoenzymA) assoziiert zu sein. Die Ergebnisse der dänischen Studie zeigen, dass Frauen mit einem höheren Body Mass Index auch signifikant häufiger Gallensteine tragen. Bei Männern ergaben sich nur uneinheitliche Aussagen (Jorgensen, 1989).

Für Patienten, die durch die verschiedenen Formen der Adipositastherapie, rasch an Gewicht verlieren, besteht ebenfalls eine erhöhte Lithogenität der Galle, wobei nach einem Beobachtungszeitraum von 7 Monaten etwa ein Drittel der Patienten Gallensteine entwickelte (Shiffmann et al., 1991; Broomfield et al., 1988).

1.6 Definition der Adipositas

Übergewicht und Adipositas sind definiert als eine Vermehrung des Körpergewichts durch einen über das Normalmaß hinausgehenden Körperfettanteil.

Laut WHO-Report von 1995 und 1998 erfolgt die Klassifizierung der Adipositas über den Bodymass-Index (BMI), der definiert wird durch den Quotienten aus dem Körpergewicht in kg und dem Quadrat der Körpergröße in Metern:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße (m)}^2.$$

Ausgehend von einem BMI bei Normalgewichtigen von 18,5 bis 24,9 kg/m² erfolgt die Abstufung gemäß der angegebenen Tabelle:

Tabelle 1: Schweregrade der Adipositas

	BMI kg/m ²
Normalgewicht	18,5 - 24,9
Übergewicht	25,0 - 29,9
Adipositas Grad I	30,0 - 34,9
Adipositas Grad II	35,0 - 39,9
Adipositas Grad III	> 40,0

1.7 Epidemiologie der Adipositas

Epidemiologische Daten zur Adipositas können wegen verschiedenster sozio-ökonomischer, kultureller und genetischer Unterschiede nur schwer mit anderen Ländern verglichen werden.

Im Bereich der Bundesrepublik Deutschland lassen sich die Deutsche-Herz-Kreislauf-Studie, das MONICA-Projekt (Monitoring of International Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) sowie Erhebungen des Bundesgesundheitsamtes heranziehen.

Im Rahmen des MONICA-Projektes wurden in den Jahren 1984 bis 1992 im Raum von Augsburg über 500.000 Probanden zwischen 25 und 75 Jahren untersucht. Der durchschnittliche BMI betrug bei Männern 26,9 und bei Frauen 26,0 kg/m², so dass es sich formal um Übergewicht im Bevölkerungsquerschnitt handelte (Keil et al., 1998).

Laut DHAP-Studie von 1990 an repräsentativ ausgewählten Männern und Frauen im Alter zwischen 25 und 69 Jahren, betrug der mittlere BMI 26,8 kg/m². 51% der

Bevölkerung waren übergewichtig, 19,3% der Frauen und 17,2% der Männer adipös (Bergmann et al., 1989).

1.8 Pathophysiologie der Adipositas

Die Funktion des Fettgewebes beruht primär auf einer Energiespeicherung in den Fettzellen in Form von Triglyceriden bei einer den Verbrauch übersteigenden Kalorienzufuhr. In Phasen des Energiebedarfs kann diese konservierte Energie über den Zitratzyklus erneut bereitgestellt werden (Bray et al., 1998).

Der basale Energieverbrauch kann über die nachfolgende Formel altersabhängig berechnet werden:

Frauen   31 – 60 Jahre = $(0,0342 \times \text{Gewicht [kg]} + 3,5377) \times 240 \text{ kcal/d}$

Männern   31 – 60 Jahre = $(0,0484 \times \text{Gewicht [kg]} + 3,6534) \times 240 \text{ kcal/d}$.

Dieses Ergebnis wird zur Bestimmung des tatsächlichen Energieverbrauches mit dem Activity factor multipliziert. Dieser beträgt exemplarisch bei Bettruhe 1,2 und bei normaler körperlicher Aktivität 1,5 – 1,75 (Wolf and Tanner, 2002).

Neben einem langdauernden Kalorienüberschuss fließen sozioökonomische, kulturelle, genetische, metabolische und psychologische Faktoren in die Adipositasentwicklung ein.

1.9 Risiken der Adipositas

Als Pathomechanismus der Entwicklung einer manifesten arteriellen Hypertonie bei stammbetonter Adipositas wird die chronisch progrediente Insulinresistenz mit einer andauernden Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems postuliert.

Ein statistischer Zusammenhang konnte in der NHANES-II-Studie gezeigt werden (Kuczmarski et al., 1994). In der gesamten Population lag bei einem BMI > 27kg/m² eine dreimal höhere Hypertonieprävalenz vor.

Zahlreiche epidemiologische Studien belegen einen engen Zusammenhang zwischen Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2. Nach den Ergebnissen der Nurses Health Study erhöht bereits ein BMI im oberen Bereich des Normgewichts das Diabetesrisiko signifikant (Colditz et al., 1995).

Adipositas bewirkt hauptsächlich eine Erhöhung der Triglyceridspiegel im Blut, wobei das Gesamtcholesterin und das LDL-Cholesterin weniger ansteigen. Es kommt bei androider Adipositas zu einer aus den abdominalen Fettmassen induzierten Freisetzung von Fettsäuren, die dann in der Leber über eine Neusynthese

von Triglyceriden zu einem vermehrten Ausstrom von VLDL führen und die Hypertriglyceridämie noch weiter begünstigen (Deprès, 1991).

Das Risiko, einen Myokardinfarkt zu erleiden, steigt proportional zum BMI an. Das Risiko ist am geringsten bei einem BMI $< 22 \text{ kg/m}^2$. In Bezug darauf verdoppelt sich das relative Risiko bei einem BMI zwischen 25 und $28,9 \text{ kg/m}^2$ und verdreifacht sich ab einem BMI von größer 29 kg/m^2 . Ein Gewichtsanstieg um 5 – 8 kg Körpergewicht erhöht das KHK-Risiko um 25% (Willett et al., 1995).

Das Risiko für einen ischämischen Apoplex korreliert mit dem Schweregrad der Adipositas. Nach neueren Untersuchungen ist das Apoplex-Risiko bei Frauen mit einem BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$ um 75% höher und mit einem BMI $> 32 \text{ kg/m}^2$ um 137% höher als mit einem BMI $< 21 \text{ kg/m}^2$ (Rexrode et al., 1997).

Etwa zwei Drittel aller Patienten mit einem Obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) sind adipös. Die Erhöhung des BMI um 4 kg/m^2 geht mit einer Vervierfachung des Risikos für schlafbezogene Atemstörungen einher (Heitmann et al., 1993; Mortimore et al., 1998; Strobel and Rosen, 1996).

Mit zunehmendem Körpergewicht steigt das Risiko, eine Gicht zu entwickeln, an, da eine positive Korrelation zwischen Körpergewicht und Serumharnsäurekonzentration besteht (Schwandt and Richter, 1992).

Verschiedene Studien haben eine positive Korrelation zwischen der Adipositas und dem Kolonkarzinom beim Mann dargestellt, während andere Untersuchungen diese Erkenntnisse nicht bestätigen konnten. Zum Teil ist auch erst ab einem Adipositas Grad IV ein erhöhtes Risiko gegeben. Das Risiko an einem Gallenwegskarzinom zu erkranken, ist bei Adipösen mit mehr als 40% Übergewicht dreieinhalbfach höher als bei Normgewichtigen (Garfinkel, 1985).

Eine ebenfalls positive Korrelation wurde für das Mammakarzinom (1,5-fach) und für das Endometriumkarzinom (3 – 4-fach) gefunden. Prämenopausal wird der Adipositas eine protektive Wirkung für die Entwicklung eines Mammakarzinoms zugeschrieben, während postmenopausal ein erhöhtes Risiko besteht (Willett et al., 1985).

Durch die chronische Mehrbelastung der Gelenke, mit Betonung der Kniegelenke, wird durch Adipositas das Auftreten arthrotischer Veränderungen begünstigt.

Nachgewiesen in der Framinghamstudie entwickelten Frauen mit einem Übergewicht $> 30\%$ des Normgewichtes 3,2mal häufiger eine radiologisch nachweisbare

Gonarthrose als solche mit einem Übergewicht von weniger als 20% (Felson et al., 1988).

Im Zusammenhang mit dem derzeitigen Schönheitsideal ist Übergewicht bis hin zu Adipositas mit einer negativen Stigmatisierung in der Gesellschaft verbunden.

In den letzten Jahrzehnten sank das gesellschaftliche Ansehen der Adipösen in den Industriestaaten kontinuierlich, während die soziale Diskriminierung zunahm (Gortmaker et al., 1993).

1.10 Kosten der Adipositas

Die adipositasbezogenen Kosten betrugen gemäß einer vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) für das Jahr 1993 in Auftrag gegebenen Studie in der Bundesrepublik Deutschland 850 Millionen DM, allerdings ohne Berücksichtigung der Komorbiditäten. Die tatsächlichen volkswirtschaftlichen Kosten werden damit weit unterschätzt.

Auf der Grundlage dieser Kostenanalyse wurden in einer Infratestuntersuchung die Gesamtkosten der Adipositas inklusive Komorbiditäten kalkuliert. Bei einem Anteil von 5,4% der gesamten Krankheitskosten in Deutschland ergaben sich Kosten in Höhe von 20,7 Milliarden DM (Bundesministerium für Gesundheit, 1993).

1.11 Therapie der Adipositas

1.11.1 Indikationen

Die Behandlung von Übergewicht wird empfohlen, wenn gewichtsassoziierte Symptome oder Folgeerkrankungen auftreten oder ein psychosozialer Leidensdruck besteht. Ab einem BMI > 30 kg/m² wird wegen der erhöhten Inzidenz an Komplikationen grundsätzlich eine Therapie empfohlen.

Ziel der kontrollierten Gewichtsreduktion sollte dabei generell ein langfristiger Gewichtsverlust mit einem veränderten Gesundheits- und Essverhalten sein. Parallel werden die genannten Begleiterkrankungen reduziert unter weitestgehender Vermeidung von Nebenwirkungen.

Vor dem Beginn einer langfristigen Adipositastherapie sollten realistische Zielvereinbarungen bestehen. Das National Institute of Health definiert den Therapieerfolg als eine Reduktion des Körpergewichts um mindestens 5% ein Jahr nach erfolgter Therapie (Stern et al., 1995).

1.11.2 Therapieoptionen

Die Therapie der Adipositas beruht auf fünf Säulen, die als Stufenschema angesehen werden können:

1. diätetische Maßnahmen
2. körperliche Aktivität
3. Verhaltenstherapie
4. Pharmakotherapie
5. operative Therapie

1.11.3 Diätetische Maßnahmen

Eine kalorienreduzierte Mischkost sollte ein Energiedefizit von mindestens 500 kcal/d herbeiführen, wobei mindestens 50% der Energie aus Kohlenhydraten, 30% aus Fett und 20% aus Proteinen bereitgestellt werden sollten.

Extrem hypokalorische Diäten mit einem Energiegehalt von 450 – 700 kcal/d werden als Very-low-calory-diets bezeichnet. Diese bleiben allerdings nur Hochrisikopatienten vorbehalten, bei denen aufgrund von Komorbiditäten eine schnelle Gewichtsreduktion erforderlich ist (Anderson et al., 1992).

1.11.4 Verhaltenstherapie

Verhaltenstherapie ist besonders wichtig für den Langzeiterfolg einer Adipositastherapie (Fairburn and Cooper, 1996). Unmittelbare Therapieziele sind die Änderung des Essverhaltens, die Steigerung der körperlichen Aktivität und die Bewältigung psychischer und sozialer Folgeprobleme der Adipositas.

1.11.5 Körperliche Aktivität

Parallel zu einer verminderten Energiezufuhr ist ein erhöhter Energieverbrauch über vermehrte körperliche Aktivität ein wichtiges Mittel zur Reduktion des Körpergewichtes. Der basale Energieverbrauch wird bei normaler Aktivität um das 1,5- bis 1,75-fache gesteigert, bei extremer Aktivität sogar um das bis zu 2-fache. Bei Beginn einer körperlichen Aktivität sollte eine moderate Belastung für 30 bis 45 Minuten drei- bis fünfmal pro Woche angestrebt werden. Das langfristige Ziel besteht in einer täglichen mindestens 30-minütigen Belastung von moderater bis hoher Intensität. Nur auf diesem Wege kann eine dauerhafte Gewichtsreduktion erreicht und über einen langen Zeitraum gehalten werden (Wirth, 1998).

1.11.6 Operative Therapie

Eine operative Therapie extrem übergewichtiger Patienten ist unter folgenden Kriterien möglich:

- BMI > 40 kg/m² seit mehr als drei Jahren mit erfolgloser konventioneller Therapie
- Ausschluß endokriner Ursachen, Alkohol- und Drogenabhängigkeit
- Schwerwiegende Stoffwechselerkrankung, OSAS, metabolisches Syndrom
- Keine endogene Depression

Die chirurgischen Verfahren haben sich in den letzten 30 Jahren mehrfach gewandelt und wurden durch neue Techniken ersetzt. Zur Zeit ist das anpassbare Magenband v.a. wegen der Möglichkeit, es laparoskopisch zu applizieren, eine gut akzeptierte Methode zur Behandlung morbiditer Fettsucht (Kuzmak, 1989).

1.11.7 Pharmakotherapie

Eine pharmakologische Therapie sollte nach Ausschöpfung der genannten konventionellen Methoden (diätetische Maßnahmen, Verhaltenstherapie, körperliche Aktivität) initiiert werden, wenn nach sechs Monaten das geplante Therapieziel nicht erreicht wurde, der BMI konstant über 30 kg/m² liegt oder bei einem BMI zwischen 27 und 30 kg/m² zunehmende Komplikationen in den Vordergrund treten.

Die Pharmakotherapie kann aber nur als additiver Aspekt zu den anderen Therapieansätzen angesehen werden und ist keinesfalls als Monotherapie geeignet.

Grundsätzlich stehen zwei Substanzgruppen zur Verfügung:

1. die im ZNS wirkenden Substanzen, die als Appetitzügler bzw. Sättigungsverstärker wirken und
2. die im Darm wirksamen Assimilationshemmer.

Zur ersten Gruppe gehören die über das katecholaminerge System wirkenden Amphetamine, die das Hungergefühl reduzieren. Nebenwirkungen bestehen v.a. in einer erhöhten zentralnervösen Erregbarkeit mit Nervosität, Unruhe, Kopfschmerzen und Mundtrockenheit. Bei Patienten mit einer vorbestehenden Erkrankung des kardiovaskulären Systems (KHK, höhergradige Herzrhythmusstörungen) ist die Anwendung kontraindiziert. Nach neuem Kenntnisstand sollte diese Substanzgruppe nicht mehr in der Adipositas therapie Verwendung finden (Silverstone, 1982).

Serotoninerge wirkende Medikamente hemmen die Nahrungsaufnahme über einen schnelleren Eintritt des Sättigungsgefühls. Sie begünstigen den initialen Gewichtsverlust und helfen bei der Stabilisierung des Körpergewichtes über einen Zeitraum von zwölf Monaten. Nebenwirkungen sind hauptsächlich in Mundtrockenheit, Durchfall, Polyurie und Müdigkeit zu sehen (Weintraub et al., 1991).

Ein zweites Therapiekonzept stellt die Hemmung der gastrointestinalen Nahrungsassimilation dar. In Europa ist derzeit Orlistat als intraluminal wirkender Hemmstoff gastrointestinaler Lipasen zugelassen. Es handelt sich dabei um das von der Firma Hoffmann LaRoche vertriebene Präparat Xenical®.

1.12 Orlistat

Das natürlich vorkommende lipophile β -Lacton Lipstatin ist ein Produkt der *Streptomyces toxytricini*. Lipstatin bindet kovalent an den nucleophilen Serinrest im Bereich des katalytischen Zentrums der Magen- und Pankreaslipase. Nach vierfacher Hydrolyse des Lipstatins entsteht der kommerziell erhältliche Wirkstoff Orlistat, Handelsname Xenical® der Firma Hoffmann LaRoche. Durch die kovalente Bindung wird die lipolytische Aktivität der Pankreaslipase blockiert, die enzymatische Hydrolyse der Triglyceride in freie Fettsäuren und Monoglyceride unterbrochen und somit die intestinale Absorption der Fettsplaltprodukte verhindert (Silbernagl et al., 1991; Lucas and Kaplan-Machlis, 2001).

Abbildung 8: Wirkung von Orlistat (Xenical®)

Orlistat wurde im Jahr 1998 in der Europäischen Union und ein Jahr später in den USA für die Therapie adipöser Patienten zugelassen (FDA, 1998). Untersuchungen bei Normal- und Übergewichtigen haben gezeigt, dass das Ausmaß der Resorption von Orlistat minimal war. Basierend auf tierexperimentellen Daten wird Orlistat in der Darmwand metabolisiert. In einer minimal systemisch resorbierten Dosis konnten zwei Hauptmetaboliten identifiziert werden. M1 ist ein in Position 4 hydrolysiertes Lactonring, M3 entspricht M1 nach Abspaltung der N-Formyl-Leucin-Gruppe, die nahezu 42% der Gesamtplasmakonzentration darstellen. Beide Formen haben einen offenen Lactonring und weisen eine um 1000- bis 2500-fach schwächere lipasehemmende Aktivität als Orlistat auf. Aufgrund dessen und aufgrund der geringen Plasmakonzentrationen von durchschnittlich 26 ng/ml bzw. 108 ng/ml werden diese Metaboliten als pharmakologisch unwirksam betrachtet.

Die nicht resorbierte Substanz wird zu 97% über den Stuhl ausgeschieden, 83% davon als unverändertes Orlistat. Die kumulative renale Ausscheidung aller Orlistat-assoziierten Substanzen beträgt weniger als 2% der applizierten Dosis. Der Zeitraum bis zur vollständigen fäkalen und renalen Ausscheidung liegt bei maximal 5 Tagen (Product Information Xenical Roche Laboratories, 1999).

Klinische Studien haben gezeigt, dass Orlistat die intestinale Fettabsorption um = 30% während einer Mahlzeit reduziert mit einem dosis-abhängigen Effekt. Bei einer Maximaldosis von 400 mg/Tag kommt es zu einer Plateaubildung der Dosis-Wirkungs-Kurve (Zhi et al., 1999).

Hemmung der Fettaufnahme

Abbildung 9: Dosis-Wirkungs-Beziehung von Orlistat

In therapeutischer Dosierung von 120mg pro Mahlzeit kann in Kombination mit einer milden hypokalorischen Diät eine Gewichtsreduktion von ungefähr 10% des Körpergewichts bei adipösen Patienten erreicht werden. Diverse Studien haben einen positiven Effekt von Orlistat auf die bereits genannten Komplikationen der Adipositas besonders in Bezug auf kardiovaskuläre Risikofaktoren dargestellt. In der Studie von Sjostrom et al. wurde zusätzlich die Wirkung von Orlistat auf den Serum-LDL-Spiegel im Vergleich zu Placebo bestimmt. Der LDL-Spiegel konnte dabei innerhalb von 52 Wochen um 44,5 mg/dl ($p < 0,0003$) und der Gesamtcholesteringehalt um 14,0 mg/dl ($p < 0,0001$) reduziert werden (Sjostrom et al., 1998).

Die Nüchtern-Blutglucosewerte lassen sich nach einer Therapiedauer von 1 Jahr um durchschnittlich 25,7% reduzieren (Placebo 18,5%; $p < 0,001$), bei gleichzeitiger Verbesserung des HbA1c um 0,9% (Placebo 0,4%; $p < 0,001$) (Hanefeld and Sachse, 2002).

In einer Langzeitbeobachtung über zwei Jahre wurde zusätzlich der Einfluß von Orlistat auf den Spiegel fettlöslicher Vitamine untersucht. Dabei zeigten sich signifikante Abfälle der Konzentrationen der Vitamine A, D, E und K im Vergleich zur Placebogruppe ($p < 0,001$) (Rossner et al., 2000).

Zu den unerwünschten Wirkungen von Orlistat zählen hauptsächlich gastrointestinale Ereignisse. Besonders zu Beginn der Therapie treten gehäuft ölige Stühle, ein erhöhter Stuhldrang und eine erhöhte Stuhlfrequenz auf. Bei erhöhtem Fettkonsum sind die Wirkungen noch verstärkt und auf eine direkte Wirkung des Medikaments zurückzuführen. Ein Abbruch der Therapie wegen der genannten Nebenwirkungen wurde bei 4% der Patienten beobachtet.

Kontraindikationen bestehen für ein bekanntes chronisches Malabsorptionssyndrom, intra- oder extrahepatische Cholestase und bekannte Überempfindlichkeiten gegen Orlistat oder eine Begleitsubstanz des Medikamentes.

Wesentliche Arzneimittelinteraktionen bestehen bei der Gabe von Cyclosporin. Da bei einigen Patienten Resorptionseinschränkungen bestehen können, sollten regelmäßige Plasmakonzentrationsmessungen durchgeführt werden. Keine Interaktionen sind für Digoxin, Phenytoin, orale Kontrazeptiva, Nifedipin, Statine, Fibrate und Alkohol beschrieben worden (Product Information Xenical Roche Laboratories, 1999).

1.13 Fragestellung und Ziel der Studie

Im Bereich des menschlichen Gastrointestinaltraktes stellen Fette, Proteine und einzelne Aminosäuren den wesentlichen Reiz für die Sekretion von Cholecystokinin dar. Watanabe et al. konnten an Hunden zeigen, dass die endogene CCK-Sekretion direkt von einer adäquaten enzymatischen Spaltung der Nahrungsfette durch die endoluminale Pankreaslipase abhängt (Watanabe et al., 1988). Diese Hypothese konnte in der hormonellen Regulation des humanen Verdauungssystems bisher nicht eindeutig belegt werden. Es ist bisher unklar, in welchem Ausmaß die Hydrolyse der Neutralfette durch die Pankreaslipase die CCK-Serumkonzentration beeinflusst. Mit dem Wirkstoff Orlistat liegt ein kovalenter Hemmstoff der intraluminal sezernierten Pankreaslipase vor, wodurch eine verminderte Spaltung der mit der Nahrung aufgenommenen Triglyceride in Monoglyceride und freie Fettsäuren resultiert. Somit kann durch Orlistat die intraluminale Triglyceridkonzentration beeinflusst werden.

In dieser Studie sollte der Einfluss einer einmaligen Einnahme von Orlistat auf die Serumkonzentrationen von Cholecystokinin untersucht werden. Weiterhin wurden die Veränderungen der intraindividuellen Gallenblasenmotilität durch den Einfluss von Orlistat über eine konventionelle Gallenblasensonographie gemessen.

Im Einzelnen sollten folgende Fragen untersucht werden:

1. Kommt es unter Orlistat über eine verminderte Konzentration vollständig hydrolysierter, intraluminaler Triglyceride zu einer reduzierten Sekretion von Cholecystokinin?
2. Führt eine verminderte Sekretion von Cholecystokinin zu einer reduzierten Gallenblasenmotilität?
3. Kann Orlistat die Entwicklung von Cholesteringallensteinen begünstigen?

Insgesamt lässt sich die Hypothese formulieren, dass Orlistat über kovalente Hemmung der Pankreaslipase und konsekutiver Verminderung der intraluminalen Konzentrationen von Monoglyceriden und freien Fettsäuren einen verminderten Sekretionsreiz an den I-Zellen des oberen Gastrointestinaltraktes bewirken könnte. Die verminderte CCK-Konzentration würde zu einer eingeschränkten postprandialen Kontraktion der Gallenblase und somit zu einer erhöhten Lithogenität der Gallenflüssigkeit führen.

2. Methodik

2.1 Probanden

In die Studie wurden 22 Probanden im Alter zwischen 22 und 45 Jahren eingeschlossen (Durchschnittsalter betrug 30,6 Jahre), bei denen eine gültige schriftliche Einverständniserklärung zur einmaligen Einnahme von Orlistat (Xenical®) vorlag. Ein positives Votum der Ethikkommission der Ruhr-Universität Bochum, Registriernummer 2186, lag bei Untersuchungsbeginn vor.

Als Ausschlusskriterium aus der Studie galten die folgenden Punkte:

- Cholecystolithiasis, Choledocholithiasis, Cholecystitis, Cholangitis, Zustand nach Cholecystektomie
- Extra- und / oder intrahepatische Cholestase
- Leberzirrhose
- Akute oder chronische Pankreatitis
- Sphincter Oddi Dysfunktion
- Schilddrüsenerkrankungen
- Diabetes mellitus
- Neuropathie
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- Medikamenteneinnahme
- Chronisches Malabsorptionssyndrom
- Sklerodermie
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Voroperationen im Bereich des Gastrointestinaltraktes

Das Körpergewicht lag bei allen Probanden innerhalb einer 10%-igen Abweichung vom Idealgewicht mit einem Bodymass-Index zwischen 19 und 25 kg/m². Vor jeder Untersuchung blieben die Probanden von 22.00 Uhr des Vorabends bis zum Untersuchungsbeginn nüchtern.

Alle Probanden wurden in die Gruppen A und B des Untersuchungskollektivs randomisiert. Probanden der Gruppe A erhielten in der ersten Untersuchung eine Reizmahlzeit ohne vorherige Einnahme von Orlistat und in der zweiten Untersuchung eine Reizmahlzeit 5 Minuten nach Einnahme von Orlistat. In der Gruppe B war die Orlistatverabreichung umgekehrt. Das Intervall zwischen den

beiden Untersuchungen betrug mindestens fünf Tage, der jeweilige Untersuchungsbeginn lag zwischen 7.00 und 8.00 Uhr.

Die Reizmahlzeit bestand aus 200 ml handelsüblicher süßer Sahne mit einem Fettgehalt von 30% angerührt mit zwei Esslöffeln Kakao zur Verbesserung des Geschmacks. Der Energiegehalt betrug insgesamt 2582 kJ (= 618 kcal) mit einem Anteil von 63,4 g Fett, 4,8 g Eiweiß und 6,8 g Kohlenhydrate.

2.2 Volumenbestimmung

Die Maße der Gallenblase wurden durch eine konventionelle Abdomensonographie mit einem 3,5 MHz-Schallkopf der Firma Hitachi (EUB 6500) bestimmt. Für die Berechnung ausschlaggebend waren die maximalen Ausdehnungen der Gallenblase in den drei Raumachsen x, y und z.

Das Volumen wurde anschließend mit der mathematischen Formel des Ellipsoids gemäß $V_E = 4/3 \cdot \pi \cdot a \cdot b \cdot c$ (für $a = 1/2 x$; $b = 1/2 y$; $c = 1/2 z$) und mit der Standardformel für medizinische Volumina gemäß $V_S = 1/2 \cdot x \cdot y \cdot z$ berechnet.

2.3 Serumproben

Über eine handelsübliche, in einer Armvene liegende Braunüle wurden zu den festgelegten Zeitpunkten je 10ml EDTA-Vollblut entnommen, sofort nach Entnahme auf Eis gekühlt und unmittelbar nach Beendigung der Untersuchung für 5 Minuten bei 1000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Der Überstand wurde anschließend bei -20°C tiefgefroren.

Nach Bestimmung der Nüchternwerte (Gallenblasenvolumen und venöse Blutentnahme) und Einnahme der Reizmahlzeit wurde zu den Zeitpunkten 5, 10, 20, 30 und 40 Minuten erneut sonographisch das Gallenblasenvolumen bestimmt und eine venöse Blutprobe entnommen. Nach beginnender Relaxation der Gallenblase, die nach etwa 40 Minuten auftrat, wurde die Untersuchung beendet.

2.4 Bioassay

2.4.1 Cholecystokinextraktion

Für die Cholecystokin-Extraktion aus den Serumproben dienten Octadecylsilica-Säulen (C₁₈ Sep-Pak® Cartridge). Das Trägermaterial bindet reversibel Stoffe mit hydrophoben Eigenschaften und gewährleistet somit auch die

Adsorption von CCK. Jede Extraktionsäule wurde mit 10 ml Methanol und 20 ml Aqua tridest. equilibriert und anschließend jeweils 2 ml Serum durch die Säule gegeben. Nach erneuter Spülung mit Aqua tridest. erfolgte die Eluierung mit 2 ml Acetonitril. Anschließend wurden die Eluate der einzelnen Proben in einer Vakuumzentrifuge durch Verdampfen des Acetonitrils 4 bis 5 Stunden eingengt und bei -20°C gelagert. Die Bestimmung der CCK-Konzentration erfolgte innerhalb weniger Tage.

2.4.2 Bestimmung der CCK-Konzentration mittels CCK-Acinus-Bioassay

Die Bestimmung des freigesetzten CCK erfolgte mit einem Acinus-Bioassay nach einer modifizierten Methode von Liddle et al. und Herzig et al. (Liddle et al., 1984; Liddle et al., 1985; Herzig et al., 1996).

Das Prinzip der Messung basiert auf der CCK-stimulierten Amylasesekretion von isolierten Acinuszellen. Mit standardisierten Konzentrationen an CCK-8 wurde eine Dosis-Wirkungskurve (Standardkurve) erstellt. Aus der Amylasefreisetzung der unbekannten CCK-8-Konzentrationen ließ sich somit die Menge an biologisch aktivem CCK in CCK-Äquivalenten ablesen.

2.4.3 Acinipräparation

Sofort nach Tötung des Versuchstieres (Wistar-Ratte, 200 bis 240 g) wurde das Pankreas nach Laparotomie entnommen und in eine mit 10 ml HR-Puffer gefüllte Petrischale überführt und gewaschen. Danach wurde der Puffer gegen 5 ml eines kollagenasehaltigen HR-Puffers (60-70 U/l) ausgetauscht. An unterschiedlichen Stellen des Organs wurde die Kollagenaselösung mit Hilfe einer Nadel rasch in das Bindegewebe injiziert (weniger als 90 Sekunden). Das so behandelte Pankreas wurde mit der Kollagenaselösung in einen kleinen PE-Erlenmeyerkolben gegeben und in einem Schüttelwasserbad von 37°C bei 50 Oszillationen/min inkubiert.

Nach 20 Minuten wurde die verbrauchte Kollagenaselösung abgesaugt, durch 5 ml frischen Kollagenasepuffer ersetzt und die Inkubation unter identischen Bedingungen für weitere 20 Minuten fortgesetzt.

Während der Inkubation erfolgte eine kontinuierliche Begasung mit 95% O₂ sowie 5% CO₂. Nach Abschluss der zweiten Kollagenasebehandlung wurde das angedaute Pankreasgewebe mechanisch getrennt. Der Gewebeverband wurde durch An- und

Absaugen mittels Pipetten mit Öffnungen in absteigender Größe von 3 mm, 2 mm und 1 mm Durchmesser mechanisch aufgeschlossen. Die Acini wurden durch Filtration durch eine 200 µm Gaze von den übrigen Gewebetrümmern getrennt. Danach wurden die so gewonnenen Acini dreifach in 30 ml HR-Puffer resuspendiert und langsam sedimentiert bis ein Zellpellet aus intakten Acini übrig blieb. Mit einer Konzentration von ca. 15 – 20 Acini in 125 µl Puffer wurden die Pankreasacini im Bioassay eingesetzt. Dabei wurde die Acindichte und Aciniqualität unter dem Mikroskop bei 10-facher Vergrößerung kontrolliert.

2.4.4 Inkubationsansätze und Inkubationsphase

Das Gesamtvolumen der Inkubationsansätze setzte sich aus 125 µl Acinussuspension und 125 µl Proben-Lösung zusammen. Die auf ihren CCK-Gehalt zu bestimmenden Lösungen wurden als Dreifachansätze mit jeweils 125 µl in Inkubationsgefäße vorpipettiert und im Wasserbad auf 37°C temperiert. Durch Hinzufügen von 125 µl der Acinussuspension wurde die Sekretionsphase gestartet. Nach 30-minütiger Inkubation wurde die Sekretion der Acini durch Abkühlen der Gefäße im Eisbad bei 4 °C gestoppt.

Zusätzlich wurden bei jeder Probenauswertung Kontrollen ausgeführt. Diese bestanden zum einen aus Leerwerten, dem reinen HR-Puffer, um die Basalsekretion der Acini zu kontrollieren, sowie Ansätzen mit den Testsubstanzen in den verwendeten Konzentrationen, um eine direkte Wirkung der Testsubstanz auf die Acini auszuschließen.

Nach Abschluß der Sekretionsphase wurden pro Probengefäß 50 µl Überstand entnommen und mit 200 µl 0,9%-igem NaCl in einem Reagiergefäß verdünnt. Die in den Ansatzröhrchen verbliebenen pelletierten Acini wurden durch Ultraschallbehandlung über 10 Sekunden mit einem Sonicator aufgeschlossen, wodurch die in den Zellen verbliebenen Enzyme in das Restvolumen von 200 µl freigesetzt wurden. Nach Zentrifugation (3 Minuten mit 3000 rpm) wurden 10 µl des Überstands entnommen und mit 1 ml 0,9%-igem NaCl verdünnt.

Für jeden Inkubationsansatz wurde der Amylasegehalt des Überstandes (freigesetzte Amylase) und der entsprechenden Acinipellets (zelluläre Amylase) entnommen und ihr Enzymgehalt bestimmt.

2.4.5 Amylasebestimmung

Die Amylasebestimmung erfolgte nach der von Kruse-Jarres et al. 1989 beschriebenen Methode.

Bei diesem Verfahren wird die Spezifität der sezernierten Amylase zu einem synthetischen Substrat genutzt und die katalytische Aktivität gemessen.

Als synthetisches Substrat wird 5-Ethyliden-(G₇)-PNP (G = Glucose; PNP = p-Nitrophenol) verwendet. Die blockierende Ethyliden-Gruppe verhindert die Hydrolyse des Moleküls durch die Glucosidase und sichert somit eine längere Stabilität der Reagenzlösung. Die quantitative Bestimmung der Amylase konnte photometrisch mittels eines Enzym-Testkits (Amylase, Roche, Mannheim, D) an einem halbautomatisierten Analyzer zur Enzymbestimmung der Firma Eppendorf (Eppendorf EPOS) bei einer Wellenlänge von 405 nm ermittelt werden.

Die folgende Reaktion stellt das Testprinzip vereinfacht dar:

Die beiden Amylasewerte des Überstandes und des Pellets ergaben durch Addition den Gesamt-Amylasegehalt der Probe. Die Amylasefreisetzung der Acini wurde in Prozent vom Gesamtgehalt ausgedrückt. Die durch CCK freigesetzte Amylase in den Proben wurde bei jedem Bioassay anhand einer mitgeführten Standardkurve verglichen und die CCK-Konzentrationen in CCK-8-Äquivalenten angegeben.

2.4.6 Erstellung der Standardkurve und Bestimmung der CCK-Konzentration

Die Quantifizierung der Amylasefreisetzung in CCK-Konzentration erfolgte mit Hilfe einer Standardkurve, die an jedem Messtag erstellt wurde. Anstelle der Proben wurden standardisierte Konzentrationen an CCK-8 eingesetzt. Bei logarithmischem Auftragen entstand eine Kurve, die die Amylasefreisetzung in Abhängigkeit von der CCK-8-Konzentration darstellte. Aus den Amylasemittelwerten der Dreifachbestimmung wurden die entsprechenden CCK-Konzentrationen direkt aus der Standardkurve abgelesen und als CCK-8-Äquivalente wiedergegeben.

2.4.7 Überprüfung aus Zellschädigung

Um eine toxische Wirkung der verwendeten Testsubstanzen auf die Amylase-szernierenden Zellen auszuschließen, wurden außerdem exemplarisch Bestimmungen

der LDH-Freisetzung durchgeführt. Diese Messung wurde mit dem oben beschriebenen halbautomatischen Analyzer (Eppendorf EPOS) mit einem LDH-Enzym-Testkit bei einer Wellenlänge von 365 nm durchgeführt. Die Messung erfolgte nach der „optimierten Standardmethode“ der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie (1970), die auf folgendem Testprinzip beruht:

Die NAD^+ -Konzentration wurde bei einer Wellenlänge von 340 nm ermittelt und ist der LDH-Konzentration direkt proportional.

2.5 Statistische Analyse

Sämtliche Ergebnisse wurden mit dem handelsüblichen Statistikprogramm „Graph Pad Prism, Version 2.00, Stand 1995“ für Windows 2000 und Windows XP analysiert. Alle Resultate wurden als Mittelwert und Median ausgedrückt. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt.

Die Gallenblasenvolumina wurden mittels absoluten Werten in ml und relativen Werten in Prozent des Ausgangsvolumens berechnet und nach Mittelwerten mit Standardabweichung aufgetragen. Die weitere statistische Aufarbeitung der absoluten Gallenblasenvolumina erfolgte mit dem One-way ANOVA und die der relativen Volumenänderung der Gallenblase mit dem gepaarten T-Test.

Die Cholecystokininkonzentrationen liegen im Bereich von pmol/l, die ebenfalls als Mittelwerte mit Standardabweichung errechnet wurden.

Die CCK-Konzentrationen der Nüchternbestimmung sowie die Maximalwerte mit und ohne Orlistat wurden durch „Bonferroni's Multiple Comparison Test“ im Rahmen des One-way ANOVA verglichen. Statistische Vergleiche zweier korrespondierender Werte wurden ebenfalls mit dem gepaarten T-Test analysiert.

Die kinetische Entwicklung der Gallenblasenvolumina und der Cholecystokininkonzentrationen wurde nach Darstellung durch dV/dt bzw. $d\text{CCK}/dt$ durch die „Areas under the curve“ (AUC) berechnet und die Absolutwerte und deren Standardabweichungen miteinander verglichen. Die graphische Darstellung der Gallenblasenvolumina und der CCK-Konzentrationen, unabhängig vom zeitlichen Verlauf, erfolgte durch Boxplots. Dabei wird die Box durch die 25%-Quartile und durch die 75%-Quartile begrenzt. Der innerhalb dieser Grenze gelegene Median unterteilt sämtliche Werte in zwei Hälften. Außerhalb der Box werden die maximalen und minimalen Werte aufgetragen.

3. Ergebnisse

3.1. Gallenblasenvolumina

Nach abdomensonographischer Bestimmung der Größe der Gallenblase in den drei Raumachsen x , y und z wurde das Volumen der Gallenblase mittels der Standardformel für medizinische Volumina $V_S = \frac{1}{2} * x * y * z$ und zusätzlich nach der mathematischen Formel des Ellipsoids gemäß $V_E = \frac{4}{3}p * \frac{1}{2} * x * y * z$ berechnet.

Die berechneten Nüchternvolumina der Gallenblase als Ellipsoid betrugen im Mittel 81,98 ml ($n=44$) bei einer Schwankungsbreite zwischen 30,1 ml und 162,4 ml. Zieht man die Standardformel zur Berechnung heran, ergibt sich ein durchschnittliches Nüchternvolumen von 19,5 ml. Der Faktor von $\frac{4}{3}p$ entspricht im untersuchten Probandenkollektiv einem Unterschied von 23,81%.

Die im Folgenden beschriebenen absoluten Volumina in ml beziehen sich ausschließlich auf das ellipsoide Gallenblasenvolumen.

Vergleicht man die intraindividuellen Unterschiede der Nüchternvolumina zwischen dem ersten und dem zweiten Untersuchungstag, so ergibt sich eine Differenz von 18,84 ml. Dies entspricht einer mittleren prozentualen Differenz von 19,93%.

Nach Einnahme der Testmahlzeit kam es zu einer signifikanten Gallenblasenkontraktion bei den 22 untersuchten Probanden über den gemessenen Zeitraum von 40 Minuten.

Ohne den Einfluß von Orlistat konnte man bei 9 der 22 untersuchten Probanden innerhalb der ersten 5 Minuten eine Relaxation der Gallenblase um maximal 30,7 ml erkennen. Setzt man dies in Bezug zum jeweiligen Ausgangsvolumen, so ergibt sich bei diesen neun Probanden eine mittlere Relaxation von 13,61% mit einem Minimum von 2,6 % und einem Maximalwert von 30,3%.

Ein ähnlich relaxierender Effekt konnte nach Einnahme von Orlistat bei keinem der 22 Probanden verzeichnet werden.

Unter dem Einfluss von Orlistat war bei allen Probanden eine signifikante Motilitätseinschränkung der Gallenblase erkennbar.

Abbildung 10: Gallenblasenkinetik ohne und mit Orlistat (n=22 in beiden Gruppen). Dargestellt ist die relative Volumenänderung der Gallenblase über den Untersuchungszeitraum von 40 Minuten. Das Ausgangsvolumen wurde bei 100% festgelegt.

Während ohne Orlistat ein minimales Gallenblasenvolumen von 18,01 ml im Mittel (Schwankungsbreite: 5,5 ml – 38,5 ml) erreicht wurde, so sistierte die Kontraktion unter Orlistat bei einem durchschnittlichen Restvolumen von 41,33 ml (Schwankungsbreite 10,6 – 77,0 ml). Nach Analyse durch den „One way ANOVA-Test“ ist dies ein signifikanter Unterschied mit einem $p < 0,01$.

Abbildung 11: Vergleich der minimalen Gallenblasenvolumina $V_{\min}$ mit dem Ausgangsvolumen V_0 (n=22 in beiden Gruppen). Signifikante Kontraktion bei dem Vergleich von V_0 mit $V_{\min}$ mit oder ohne Orlistat ($p < 0,001$). Vergleich $V_{\min}$ mit Orlistat gegen $V_{\min}$ ohne Orlistat entspricht $p < 0,01$.

Vergleicht man die relativen Kontraktionen der Gallenblase im Verhältnis zum Ausgangsvolumen, lässt sich ebenfalls ein hochsignifikanter Unterschied verzeichnen ($p < 0,0001$). Prozentual kam es ohne Orlistat zu einer Kontraktion um 78,54% des Nüchternvolumens, mit Orlistat nur zu 45,74%.

Abbildung 12: Einfluss von Orlistat auf die maximale Gallenblasenkontraktion in % des Ausgangsvolumens = dVmax [%] (n=22 in beiden Gruppen; $p < 0,0001$).

Die Berechnung der jeweiligen „Area under the curve“ der Gallenblasenkinetik unterstreicht die erwähnten Ergebnisse. Zwischen den Schwellenwerten von 0% und 100% umfasste die Differenz der „Areas under the curve“ eine Fläche von 786 (AUC ohne Orlistat = 1987, AUC mit Orlistat = 2773). Berechnet man die prozentuale AUC-Differenz der Gallenblasenkinetiken mit und ohne den Einfluss von Orlistat ($dAUC = 786$) so ergibt sich ein Wert von 28,34%.

Abbildung 13: AUC der Gallenblasenkinetik – Vergleich mit und ohne Orlistat (n=22 in beiden Gruppen, $p < 0,0001$).

Nach Analyse mit dem gepaarten T-Test besteht zwischen den Mittelwerten der integrierten Flächen in Abhängigkeit von Orlistat ein hochsignifikanter Unterschied mit einem $p < 0,0001$ (siehe Tabelle 4).

Nicht nur die absoluten und relativen Gallenblasenvolumina zeigten signifikante Unterschiede unter dem Einfluß von Orlistat, sondern auch die Dynamik der Volumenänderung. Nach Berechnung der Steigung der Kontraktionskurven gemäß $dV\%_{\max}/dt$ stellte sich eine Dynamik (Steigung) von $dV\%_{\max}/dt = 7,69 \text{ %/min}$ ohne Orlistat gegenüber $dV\%_{\max}/dt = 3,87 \text{ %/min}$ mit Orlistat dar.

Abbildung 14: Vergleich der maximalen Steigungen der Gallenblasenkinetik unter dem Einfluss von Orlistat (n=22 in beiden Gruppen, $p < 0,0001$).

Die maximale Entleerung der Gallenblase ($dV\%_{\max}/dt$) wurde in der Kontrollgruppe zwischen 5 und 10 Minuten erreicht. In der Untersuchungsgruppe konnte dieser Wert erst zwischen 10 und 20 Minuten verzeichnet werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Gallenblasenvolumina

Gallenblasenvolumen [ml]	nüchtern	ohne Orlistat	mit Orlistat
Anzahl der Werte	44	22	22
Minimum	30,10	5,50	10,60
25% Percentile	66,10	9,20	30,80
Median	78,40	18,70	39,70
75% Percentile	97,50	22,75	46,60
Maximum	162,40	38,50	77,00
Mittelwert	81,98	18,01	41,33
Standardabweichung	27,76	8,88	16,08

3.2 Cholecystokininkonzentrationen

Fasst man im Nüchternzustand die Cholecystokininkonzentrationen der Vor- und der Nachuntersuchung zusammen, so ergibt sich eine durchschnittliche Cholecystokininkonzentration von 1,22 pmol/l bei einer Schwankungsbreite zwischen 0,44 und 3,03 pmol/l.

Die Differenzen der intraindividuellen Ausgangskonzentrationen waren mit einem Mittel von 0,32 pmol/l minimal.

Ohne Gabe von Orlistat stiegen die CCK-Konzentrationen im Durchschnitt auf 7,84 pmol/l an. Lediglich 4,11 pmol/l betrug die CCK-Konzentration im Mittel unter dem Einfluss von Orlistat (Schwankungsbreite zwischen 1,2 und 8,83 pmol/l). Die Differenz von 3,73 pmol/l entspricht einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ und ist somit hochsignifikant.

Abbildung 15: Mittlere CCK-Konzentrationen – nüchtern vs. ohne Orlistat vs. mit Orlistat (n=22 in beiden Gruppen). Hochsignifikante CCK-Sekretion bei Vergleich der maximalen CCK-Spiegel mit und ohne Orlistat in Relation zum Nüchternwert ($p < 0,0001$). Signifikant verminderte CCK-Sekretion unter dem Einfluss von Orlistat ($p < 0,001$).

Nach Auftragung der CCK-Konzentrationen gegen die Zeit lässt sich erkennen, dass der CCK-Peak in der Kontrollgruppe bereits nach 10 Minuten erreicht wurde. Mit Orlistat ergab sich eine Latenzzeit von weiteren 10 Minuten.

Abbildung 16: Kinetik der CCK-Konzentrationen ohne und mit Orlistat (n=22 in beiden Gruppen). Dargestellt ist die Änderung der CCK-Konzentrationen im Untersuchungszeitraum von 40 Minuten.

Analog zu den Volumina der Gallenblase erfolgte in der Darstellung $dCCK/dt$ die Berechnung der „Area under the Curve“ bei identischen Baselines zwischen 0 und 20 pmol/l. Unter Orlistat deckt die Kurve eine Fläche von 100,5 ab, ohne Orlistat dagegen von 167,4.

Abbildung 17: AUC der CCK-Kinetik ohne und mit Orlistat.

Die Differenz der „integrierten Flächen unter der Kurve“ („Areas under the curve“ AUC) beider CCK-Konzentrationen beträgt 66,9, was einem prozentualen Unterschied von 39,96% entspricht.

Insgesamt ist zwischen beiden Probandengruppen somit eine direkte Korrelation zwischen der Gallenblasenmotilität und der Cholecystokininkonzentration gegeben. Dies lässt sich auch daran verdeutlichen, dass der Peak der maximalen

Gallenblasenkontraktionen und der Peak der CCK-Konzentrationen zu identischen Zeitpunkten auftreten.

Tabelle 3: Übersicht über die Cholecystokininspiegel

CCK-Spiegel [pmol/l]	nüchtern	ohne Orlistat	mit Orlistat
Anzahl der Werte	44	22	22
Minimum	0,44	3,14	1,20
25% Percentile	0,79	5,33	2,53
Median	1,00	7,34	3,98
75% Percentile	1,46	9,18	5,18
Maximum	3,03	14,47	8,83
Mittelwert	1,22	7,84	4,11
Standardabweichung	0,66	3,29	2,08

Tabelle 4: Übersicht über die „Areas under the curve“ der Gallenblasenkinetik und der Cholecystokininsekretion. Aufgetragen sind die CCK-Konzentrationen ohne Orlistat (CCK ohne O) und mit Orlistat (CCK mit O) im Vergleich zu den Veränderungen des Gallenblasenvolumens ohne Orlistat (Vol. ohne O) und mit Orlistat (Vol. mit O). Der Unterschied der „Areas under the curve“ (AUC) der CCK-Konzentrationen und der Gallenblasenkinetik ist jeweils mit $p < 0,0001$ hochsignifikant.

AUC	CCK ohne O	CCK mit O	Vol. ohne O	Vol. mit O
Anzahl der Werte	22	22	22	22
Minimum	82,2	33,9	892	1621
25% Percentile	98,1	58,8	1602	2458
Median	156,8	91,3	1855	2827
75% Percentile	206,9	126,9	2374	3109
Maximum	299,6	227	3348	3723
Mittelwert	167,4	100,5	1987	2773
Standardabweichung	74,3	50,85	636	506
p-Wert	$p < 0,0001$		$p < 0,0001$	

4. Diskussion

4.1 Volumenbestimmung

Die gängigen Lehrbücher der Anatomie beschreiben die Gallenblase als einen birnenförmigen Sack mit einer Länge zwischen 8 und 10 cm und einem Durchmesser von ungefähr 4 cm. Man kann bei dieser anatomischen Beschreibung Fundus, Corpus und Collum der Gallenblase unterscheiden (Lippert, 1996).

In einer 1991 veröffentlichten Studie wurden die verschiedenen Methoden zur sonographischen Bestimmung der Gallenblasenkontraktion miteinander verglichen (Wedmann et al., 1991). Grundsätzlich kann man zwei- und dreidimensionale Verfahren unterscheiden. Es hat sich dabei gezeigt, dass die Bestimmungen der Länge und der Breite der Gallenblase nur unzureichend mit der tatsächlichen Ejektionsfraktion korrelieren. Verwendet man dreidimensionale Verfahren so erhält man valide Ergebnisse. Dabei war zwischen Simpson`s Integral-Regel und der „klassischen“ Formel für medizinische Volumina, der sogenannten Ellipsoid-Regel kein signifikanter Unterschied der Ejektionsfraktion erkennbar (Hashimoto et al., 1999).

Diese Aussagen beziehen sich jedoch ausschließlich auf die Ejektionsfraktion als relatives Maß der Gallenblasenkinetik in Bezug zum Ausgangsvolumen. Eine Aussage über das tatsächliche anatomische Gallenblasenvolumen kann hierbei nicht getroffen werden.

Die ungleichmäßige geometrische Form und somit das tatsächliche Volumen der Gallenblase lässt sich anhand mathematischer Modelle nur unzureichend beschreiben. Verwendet man zur Berechnung die „klassische“ Formel des „einfachen“ Ellipsoids gemäß $V_s = \frac{1}{2} * x * y * z$, so entspricht das mathematische Konstrukt einem halbierten Quader und bildet die anatomische Realität in keinsten Weise ab. In der medizinischen Literatur wird für die genannte Formel immer der Begriff des Ellipsoids verwendet (Dodds et al., 1985). Dieser Begriff ist jedoch mathematisch nicht korrekt.

Rotiert man eine Ellipse um seine Längsachse, so wird das resultierende Gebilde mathematisch korrekt als ein Ellipsoid bezeichnet und über die Formel

$V_E = \frac{4}{3}\pi * a * b * c$ ausgedrückt. Die Werte für a, b und c beschreiben dabei die drei räumlichen Hauptachsen und werden ausgehend vom Mittelpunkt des Ellipsoids bestimmt. Für die sonographische Bestimmung, bei der jeweils der gesamte

Durchmesser in den Hauptachsen gemessen wird, muss diese Formel also durch den Faktor 0,5 ergänzt werden. Es ergibt sich somit für

$a = \frac{1}{2} x$, $b = \frac{1}{2} y$ und $c = \frac{1}{2} z$ die Gesamtformel $V_E = \frac{4}{3}p * \frac{1}{2} * x * y * z$

(Eggs et al., 1993).

Die anatomischen Verhältnisse werden mit dieser Formel deutlich realitätsnäher abgebildet. Der Differenzfaktor zum klassischen Volumen beträgt dabei genau $\frac{4}{3}p$.

Abbildung 18: Vergleich der verschiedenen Voluminabestimmungen. Beim „einfachen“ Ellipsoid entspricht $L = x$, $H = y$ und $W = z$, $V =$ berechnetes Volumen. Bei der „Summe der Zylinder“ entspricht $d_i =$ Diameter, $h_i =$ Höhe des einzelnen Zylinders, $n =$ Anzahl der berechneten Zylinder.

Die aktuelle Studie hat gezeigt, dass dieses berechnete Volumen sehr gut mit dem aus Choleszintigraphien und chirurgischen Resektaten bestimmten Volumen korreliert (Buchpiguel et al., 1996; Andersen et al., 1993). Bei beiden Bestimmungen ergab sich ein Gallenblasenvolumen von ca. 80 ml im Mittel, wobei die Schwankungsbreite der sonographischen Bestimmung mit ± 40 ml deutlich höher lag, als ± 20 ml der Resektatvolumina. Der signifikante Unterschied ist auf die ausgeprägte Abhängigkeit vom Untersucher bei der Ultraschalluntersuchung und die Variabilität des Nüchternvolumens der Gallenblase zurückzuführen (Schiedermaier et al., 1997).

Weitere mathematische Modelle, die eine enge Korrelation zu den anatomischen Verhältnissen aufweisen, sind die Integral-Regel nach Simpson (Andersen et al., 1993) und die „Summe der Zylinder-Formel“ (Stolk et al., 1990). Bei beiden

Formeln sind jedoch aufwändige mathematische Berechnungen notwendig, die im klinischen Alltag nicht zu leisten sind.

Für die durchgeführte Studie wurde zur weiteren Auswertung ausschließlich die Formel des mathematischen Ellipsoids herangezogen. Das verwendete mathematische Modell hat jedoch auf die weiteren Aussagen der Studie keinen Einfluss, da es sich jeweils um relative Volumenänderungen in Bezug zum Ausgangsvolumen handelt.

4.2 Reizmahlzeit

Als Reiz für eine Kontraktion der Gallenblase kommen grundsätzlich zwei verschiedene Methoden in Frage. Zum einen die exogene Stimulation mittels intravenöser oder intramuskulärer Gabe von Ceruletid und die endogene Stimulation durch eine orale Reizmahlzeit.

In allen vorliegenden Studien konnte durch die intravenöse Applikation von Ceruletid (2,5 bis 3 ng/kgKG/min) über 10 Minuten eine vollständigere und schnellere Kontraktion der Gallenblase als nach oraler Stimulation erreicht werden. So beschrieben Glasbrenner B et al. 1991, dass nach 10-minütiger Infusion von 2,5 ng/kgKG/min eine Kontraktion der Gallenblase auf 7 bis 48% des Ausgangsvolumens innerhalb eines Zeitfensters zwischen 10 und 20 Minuten erreicht werden konnte. Nach oraler Stimulation kam es zu einer protahierten Kontraktion, sodass das Minimum des Gallenblasenvolumens erst nach 30 bis 100 Minuten bei nur 27 bis 80% des Ausgangsvolumens auftrat (Glasbrenner et al., 1991).

Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie, die eine intramuskuläre Ceruletid-Gabe mit einer oralen Stimulation bei Patienten mit nachgewiesenen Gallensteinen verglich (Nitsche et al., 1998; Muraca et al., 1996). Insgesamt ist unter Ceruletid-Stimulation die Kinetik der Gallenblasenkontraktion ungefähr um den Faktor 4 akzelleriert.

Trotz dieser besseren Stimulationsmöglichkeit mit Ceruletid kommt bei Untersuchungen mit Orlistat diese Variante nicht in Frage. Bei Orlistat handelt es sich, wie bereits erwähnt, um einen kovalenten Hemmstoff der Pankreaslipase. Da in dieser Untersuchung der Wirkstoff ausschließlich oral zugeführt wurde und die Pankreaslipase ausschließlich endoluminal innerhalb des Duodenums und Jejunums vorliegt, kommt nur eine endogene Stimulation der Gallenblase über eine oral zugeführte Testmahlzeit in Betracht.

Die in der Literatur beschriebenen „Standardmahlzeiten“ sind objektiv betrachtet alles andere als standardisiert. Die Bandbreite reicht von kleinvolumigen, flüssigen Mahlzeiten über gemischt fest-flüssige bis hin zu rein festen Reizmahlzeiten. Exemplarisch besteht das sogenannte „Göttinger Frühstück“ aus 67 g Toastbrot, 20 g Schinken, 25 g Erdbeermarmelade, 13 g Butter, 100g Käse, einem Ei und 2 Tassen Kaffee oder Tee mit einem Kaloriengehalt von insgesamt 550 kcal, das über einen Zeitraum von 15 Minuten gegessen werden sollte (Schmidt et al., 1991). Gemischt fest-flüssige Mahlzeiten wurden zum Beispiel von Glasbrenner verwendet mit insgesamt 346 kcal, die sich anteilig auf 44% Kohlenhydrate, 24% Proteine und 32% Fett verteilen (Glasbrenner et al., 1991).

Ein Nachteil dieser festen und fest-flüssigen Mahlzeiten ist die protrahierte Nahrungsaufnahme, während der sich die Gallenblase bereits kontrahiert, ohne dass diese Kontraktion in die Messung aufgenommen werden kann. Ein weiterer Nachteil ist das große Volumen der Testmahlzeit, durch das sich die Ultraschallbedingungen durch meteoristische Überlagerungen wesentlich verschlechtern.

Da die Pankreaslipase nur Triglyceride in Monoglyceride und freie Fettsäuren spaltet und nur dieses Enzym gehemmt wurde, war für die durchgeführte Untersuchung ein fettkalorischer Reiz von 200 ml süßer Sahne mit einem 30%-igen Fettanteil ausreichend. Durch das sehr kleine Volumen kam es zu keiner signifikanten Magendehnung und somit zu keiner zusätzlichen Hormonsekretion, die den Cholecystokininspiegel ungünstig beeinflussen könnte.

4.3 Cholecystokinin und Nahrungsaufnahme

Der Einfluss des intraduodenalen Fettanteils auf die Nahrungsaufnahme und auf das Sättigungsgefühl wurde in verschiedenen Studien an Tieren untersucht. Dabei hat sich gezeigt, dass ein erhöhter intraluminaler Fettgehalt die Nahrungsaufnahme vorzeitig beendet, wobei dieser Effekt über Cholecystokinin vermittelt wird (Drewe et al., 1992; Welch et al., 1988). Die exogene Zufuhr von Cholecystokinin reduzierte die Größe der Mahlzeit und verminderte den aufgenommenen Energiegehalt (Gutzwiller et al., 2000).

Moran et al. konnten 1998 zeigen, dass Ratten, die keinen CCK-A-Rezeptor exprimierten, Adipositas, Hyperglykämie und einen nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus entwickelten. In kurzzeitigen Fütterungstest waren die Tiere komplett resistent gegenüber exogen zugeführtem Cholecystokinin. Innerhalb von 24

Stunden konsumierten die CCK-A-defizienten Ratten signifikant mehr feste Nahrung als die Gruppe der Kontrolltiere (Moran et al., 1998).

In verschiedenen Modellen konnte der Einfluß des CCK-A-Rezeptors auf das Sättigungsgefühl durch Verwendung von Loxiglumid, einem spezifischen CCK-A-Rezeptor-Antagonisten, unterstrichen werden (Bado et al., 1991; Cooper et al., 1992).

Beim Menschen konnten Kissileff et al. 1981 berichten, dass eine exogene, intravenöse Applikation von CCK-8 eine verminderte Aufnahme der flüssigen Testmahlzeit bewirkt (Kissileff et al., 1981).

In einer Publikation von Beglinger et al. wurde dieser Effekt und die genaue Rezeptorvermittlung an 40 gesunden männlichen Probanden weiter untersucht. Der Einfluss einer Loxiglumid-Infusion (22µmol/KG/h) auf Nahrungsaufnahme und Sättigungsgefühl wurde mit einer NaCl-Infusion als Plazebo verglichen. Loxiglumid verursachte dabei einen geringen (7%), nicht signifikanten Anstieg der Nahrungsaufnahme, bei jedoch signifikant erhöhter Kalorienaufnahme ($p < 0,004$). Die Probanden gaben unter Loxiglumid vermehrten Hunger und ein verzögert eintretendes Sättigungsgefühl an als während der NaCl-Infusion (Beglinger et al., 2001).

Der genaue Mechanismus, durch den Cholecystokinin ein Sättigungsgefühl hervorruft, ist nicht geklärt. Zwei potenzielle Mechanismen kommen dabei in Frage: 1. Die CCK-induzierte Hemmung der Magenmotilität ist ein in sich geschlossener Regelkreis, der über neuronale oder endokrine Signaltransduktionen und zusätzlich über eine vermehrte Magendehnung die Nahrungsaufnahme begrenzt (Feinle et al., 1996; Moran and McHugh, 1988). 2. CCK bindet an CCK-A-Rezeptoren afferenter vagaler Nervenfasern, die im Gehirn ein Sättigungsgefühl auslösen (Moran et al., 1997; Moran et al., 1990).

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass sich nach oraler Applikation von Orlistat die Cholecystokininsekretion im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert. Nach den genannten Arbeiten ist somit das Sättigungsgefühl vermindert, das Volumen der Nahrungsaufnahme nicht signifikant, der aufgenommene Kaloriengehalt jedoch signifikant erhöht. Da diese Mechanismen der ursprünglichen Intention von Orlistat, Gewichtsreduktion bei adipösen Patienten durch verminderte Aufnahme von Nahrungsfetten, entgegen wirken, wird der „Orlistateffekt“ partiell

oder sogar gänzlich wieder aufgehoben. Die langfristige Wirksamkeit von Orlistat ist somit umstritten.

Leptin, das Produkt des ob-Gens (Obesity-Gen) reduziert bei Ratten und Mäusen sowohl die Größe der Mahlzeit als auch das Körpergewicht. Die alleinige Applikation von Cholecystokinin bewirkt lediglich eine verminderte Nahrungsaufnahme, jedoch ohne signifikanten Einfluß auf das Körpergewicht.

In den Experimenten von Matson et al. konnte dargestellt werden, dass eine tägliche Kombination von intrazerebrovaskulärem Leptin und intraperitonealem Cholecystokinin einen signifikant höheren Verlust an Körpergewicht verursacht, als die alleinige Wirkung von Leptin. Dieser Hormonsynergismus beruht auf einer peripheren Wirkung des Cholecystokinins, der die zentrale Leptinwirkung verstärkt (Matson et al., 2000).

Bei erniedrigtem CCK-Spiegel, der wie dargestellt durch Orlistat entsteht, wird der synergistische Hormoneffekt zu Leptin vermindert und somit der reduzierende Effekt auf das Körpergewicht aufgehoben.

Unter diesen Vorstellungen käme für die medikamentöse Therapie der Adipositas ein möglichst selektiver CCK-A-Rezeptoragonist in Frage. In der Entwicklung befinden sich bereits Benzodiazepinderivate, die eine hohe Rezeptoraffinität und hohe Selektivität für diesen Rezeptor besitzen. Aufgrund der noch bestehenden schlechten Bioverfügbarkeit, kommen diese Produkte zur Zeit für experimentelle Therapien am Menschen nicht in Betracht (Cooper et al., 1992). In Zukunft könnte diese Substanzgruppe aber einen wesentlichen Fortschritt in der Adipositastherapie bewirken (Szewczyk and Laudeman, 2003).

4.4 Cholecystokinin und Magenentleerung

Cholecystokinin stimuliert nicht nur die Gallenblasenkontraktion und die Pankreassekretion, sondern hat auch einen hemmenden Effekt auf die Magenmotilität. Dabei kommen zwei Mechanismen als potenzielle Ursachen in Frage: Im Bereich der glatten Motilität des Pylorus besteht bei Ratten eine hohe Dichte an CCK-Rezeptoren. Die postprandiale Cholecystokininausschüttung bewirkt über Bindung an die CCK-A-Rezeptoren des Pylorus eine Tonuserhöhung der glatten Muskulatur und somit eine verzögerte Magenentleerung. Dosisabhängig konnte der Tonus des Pylorus durch exogene CCK-Zufuhr erhöht und durch gleichzeitige Gabe

eines selektiven CCK-A-Rezeptorantagonisten wieder aufgehoben werden (Moran et al., 1994; Wu et al., 2002).

In einer Arbeit von Schwartz et al. wird eine zusätzliche vagale Komponente der verzögerten Magentleerung diskutiert. Cholecystokinin bindet dabei an die CCK-A-Rezeptoren afferenter vagaler Fasern und führt über einen vermehrten Vagotonus zu einer verzögerten Magenmotilität (Schwartz et al., 1994).

Wie in unserer Studie gezeigt werden konnte, führt die präprandiale Applikation von Orlistat zu einer signifikanten Verminderung der Cholecystokininkonzentration im Serum. Durch die reduzierte CCK-Konzentration wird der Pylorustonius nicht erhöht und der hemmende vagale Einfluß auf die Magenmotilität aufgehoben. Somit beschleunigt sich die gastrale Chymuspassage im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Bei beschleunigter Magenpassage vermindert sich die Reservoirfunktion des Magens, die Magendehnung wird reduziert und somit der Sättigungseffekt der Magendehnung aufgehoben (Moran et al., 1982). Dieser mögliche Regelkreis spielt ebenfalls der ursprünglichen Intention von Orlistat als „Schlankheitspille“ entgegen. Ein verminderter Sättigungseffekt bewirkt eine erhöhte Nahrungs- und auch Kalorienaufnahme.

4.5 Wirkung von Orlistat auf den Fettstoffwechsel

Seit der Zulassung in der Europäischen Union 1998 und in den USA 1999 sind verschiedene Studien zur Wirkung von Orlistat durchgeführt worden.

In klinischen Studien ließ sich dabei die intestinale Fettabsorption um ca. 30% während einer Mahlzeit reduzieren. Orlistat entwickelt dabei einen dosisabhängigen Effekt, bei dem ab einer Dosierung von 400 mg/Tag eine Plateaubildung erreicht wird. In einer Dosierung von 120 mg/Hauptmahlzeit lässt sich in Verbindung mit einer milden hypokalorischen Diät eine Gewichtsreduktion von ungefähr 10 % innerhalb eines Jahres erzielen (McNeely and Benfield, 1998).

Indirekt lässt sich die Wirkung von Orlistat auf die gastrointestinalen Lipasen durch den Fettgehalt im Stuhl bestimmen.

Hildebrand et al. konnten zeigen, dass eine dosisabhängige Blockade der Pankreaslipase mit einer signifikant reduzierten Konzentration an freien Fettsäuren im Bereich des Treitz'schen Bandes einhergeht (Hildebrand et al., 1998). Die Aktivität der Pankreaslipase ist dabei nahezu vollständig aufgehoben, bei jedoch konstanter Menge des Enzyms (Schwizer et al., 1997).

Orlistat erreicht zusätzlich eine Hemmung der gastralen Lipase um 46 bis 91%. Dabei tritt die Inhibition innerhalb einer Minute und unabhängig von der Nahrung ein. Im Gegensatz dazu tritt die Wirkung von Orlistat auf die Pankreaslipase mit einer Verzögerung von etwa 5 Minuten auf und ist stark abhängig von der aufgenommenen Nahrung. Bei festen Testmahlzeiten betrug die Lipolyse ungefähr 30 % der Kontrollgruppe, bei flüssigen Mahlzeiten war diese jedoch nur geringfügig eingeschränkt (Lipolyse 74 – 100% der Kontrolle). Der Grad der Enzymblockade war identisch bei beiden Testgruppe.

Der verzögerte Wirkungseintritt bei Inhibition der Pankreaslipase bewirkt eine ausreichende Präemulgierung der flüssigen Fettbestandteile, so dass die Hydrolyse der Triglyceride vor dem maximalen Wirkungseintritt von Orlistat stattfinden konnte (Carrière et al., 2001).

Um diesen Mechanismus zu vermeiden, erfolgte die Gabe der Reizmahlzeit in unserer Studie nach Ablauf der Latenzperiode von 5 Minuten bis zum vollen Eintritt der Enzymblockade. Da es sich aber dennoch um eine flüssige Testmahlzeit handelte und somit physiologisch eine entsprechende Emulgierung erfolgte, wird vermutlich die CCK-Suppression sogar noch unterschätzt. Für eine genaue Quantifizierung des Effektes einer soliden Mahlzeit auf die CCK-Konzentrationen sind weitere Untersuchungen notwendig.

4.6 Hydrolyse von Triglyceriden

Es ist in der Vergangenheit mehrfach nachgewiesen worden, dass bestimmte Nahrungsbestandteile eine exkretorische Funktion auf das Pankreas haben und eine Gallenblasenkontraktion vermitteln können (Solomon, 1994). Die potentesten Stimuli stellen dabei die Verdauungsprodukte von Fetten und Proteinen dar (Ivy, 1934; Harper et al., 1943; Liddle et al., 1985).

Der stimulierende Effekt der Triglyceride erfordert eine Hydrolyse und Dispersion der Fettsäuren in Mizellen, wobei nur Fettsäuren und deren korrespondierenden Monoglyceride mit Kettenlängen von mindestens neun Kohlenstoffatomen ein effektiver Stimulus der Pankreassekretion und CCK-Freisetzung bei Hunden sind (Meyer and Jones, 1974). In den frühen 20er-Jahren konnte Tonkich bei Hunden mit Pankreasfisteln keine pankreatische Enzymsekretion hervorrufen, nachdem diesen Neutralfette in das Duodenum infundiert wurden (Tonkich, 1924). Verschiedene Arbeitsgruppen bestätigten in der Folgezeit diese Erkenntnis, die zusätzlich

vermuteten, dass eine erhöhte Cholecystokininkonzentration für diese Effekte verantwortlich sei (Fink and Meyer, 1983).

Watanabe et al. konnten diese Hypothese schließlich bestätigen: In Hunden, bei denen die Pankreassäfte nach extern abgeleitet wurden, konnten sie einen signifikanten Abfall der Cholecystokinin-Plasmaspiegel erkennen. Somit ist bei dieser Spezies für eine endogene CCK-Freisetzung eine adäquate Hydrolyse der Triglyceride in Monoglyceride und freie Fettsäuren Voraussetzung (Watanabe et al., 1988).

In unserer Studie führte die orale Einnahme einer Reizmahlzeit zu einer signifikanten Erhöhung der Cholecystokininserumkonzentrationen und zu einer signifikanten Gallenblasenkontraktion. Wurde die Hydrolyse der Triglyceride durch die Einnahme von Orlistat, einem kovalenten Inhibitor der Pankreaslipase, blockiert, so waren die Cholecystokininserumspiegel signifikant reduziert bei gleichzeitig signifikanter Einschränkung der Gallenblasenmotilität. Durch die Blockade der Pankreaslipase sinkt, wie bereits erwähnt, die intraluminale Konzentration an freien Fettsäuren und Monoglyceriden um ca. 30 % des Normalkollektiv.

Diese Beobachtung zeigt, dass auch bei Menschen Monoglyceride und freie Fettsäuren und nicht die unhydrolysierten Triglyceride den wesentlichen Stimulus für eine adäquate CCK-Sekretion darstellen.

4.7 Cholecystokinin und Kettenlänge der Fettsäuren

In diversen Studien konnte ein Einfluss von lang- und mittelkettigen Fettsäuren auf die Cholecystokininsekretion nachgewiesen werden (Hopman et al., 1984; Isaacs et al., 1987).

Mc Laughlin et al. konnten 1999 zeigen, dass nur eine Kettenlänge von mindestens 12 Kohlenstoffatomen eine adäquate CCK-Sekretion bewirkt. Bei weniger als 11 Kohlenstoffatomen der applizierten Testmahlzeiten bleibt eine Wirkung auf den CCK-Spiegel aus.

In Abhängigkeit von der Kettenlänge der freien Fettsäuren kommt es zu einer Veränderung der chemischen Eigenschaften. Je länger die Fettsäuren sind, desto weniger wasserlöslich werden diese bei gleichzeitiger Erhöhung der Schmelztemperatur. Die Fettsäuren verändern sich dadurch von wasserlöslichen Flüssigkeiten zu hydrophoben Feststoffen.

Da die Schwelle einer signifikanten CCK-Sekretion bei genau 12 Kohlenstoffatomen liegt, ist ein Zusammenhang zwischen den physikochemischen Eigenschaften der freien Fettsäuren und einer adäquaten Fettverdauung, vermittelt durch Cholecystokinin, sehr wahrscheinlich (McLaughlin et al., 1999).

Cholecystokinin bewirkt, wie schon mehrfach erwähnt, eine Kontraktion der Gallenblase und somit eine Ausschüttung der Gallensalze in das Duodenum.

Dadurch werden die hydrophoben Fettsäuren zu wasserlöslichen Mizellen und die Oberfläche der hydrophoben Tropfen, an denen die Pankreaslipase angreift, vergrößert sich.

Interessanterweise besitzt bei Körpertemperatur die längste gesättigte Fettsäure, die noch gerade in flüssigem Aggregatzustand vorliegt, genau 11 Kohlenstoffatome. Verlängert man die Kettenlänge um ein Kohlenstoffatom von 11 auf 12, so erhöht sich die Schmelztemperatur von 35°C auf 44°C (Weast, 1976).

C12 würde also bei einer Körpertemperatur von 37°C innerhalb des Darmlumens ohne den Einfluss der Gallensäuren in einen festen Aggregatzustand übergehen. Bei Kettenlängen von weniger oder gleich 11 Kohlenstoffen liegen die Fettsäuren in flüssiger Form bei gleichzeitig deutlich erhöhter Wasserlöslichkeit.

Für die Verdauung von gesättigten Fettsäuren mit Kettenlängen von mehr als 12 Kohlenstoffatomen ist also die Anwesenheit von Gallensäuren essentiell. Es lässt sich somit postulieren, dass zwischen der Kettenlänge der Fettsäuren, der Cholecystokininsekretion und der Konzentration der intraduodenalen Gallensäuren ein enger Regulationsmechanismus existiert.

Bei erniedrigtem CCK-Spiegel sinkt folglich über eine verminderte Gallenblasenkontraktion die postprandiale Konzentration intraluminaler Gallensäuren. Da diese für die Verdauung von Fettsäuren mit mehr als 11 Kohlenstoffatomen nicht mehr zur Verfügung stehen, verstärkt sich die fettexkretorische Wirkung. Dadurch werden war zusätzlich weniger Nahrungsfette aufgenommen, gleichzeitig ist aber auch das Risiko für die Entwicklung von Fettstühlen erhöht.

4.8 Cholecystokinin-Signaltransduktion und Lithogenese

Nach Sekretion des Cholecystokinins aus den I-Zellen des oberen Gastrointestinaltraktes gelangt das Hormon auf dem Blutweg zu den verschiedenen Zielorganen. Diese tragen zwei verschiedene Rezeptorvarianten, die sich durch die

unterschiedliche Bindungsaffinität zu Cholecystokinin und Gastrin unterscheiden: der CCK-A-Rezeptor besitzt eine hohe Selektivität für CCK, der CCK-B-Rezeptor oder auch CCK-B-Gastrin-Rezeptor zeigt gleiche Rezeptoraffinitäten für CCK und Gastrin (Schmidt et al., 1991).

Im Bereich der glatten Muskulatur der Gallenblase lassen sich ausschließlich CCK-A-Rezeptoren nachweisen, die zu der großen Gruppen der G-protein-gekoppelten Rezeptoren gehören (Wank, 1998).

An der glatten Muskulatur der Gallenblase der Katze ließ sich 1998 der Subtyp des $G_{i\alpha 3}$ -G-Proteins als Interaktionspartner des CCK-A-Rezeptors identifizieren. Im Ruhezustand ist an der Bindungsstelle der α -Untereinheit des G-Proteins GDP gebunden (Abbildung 19). Die Hormonbindung an den CCK-A-Rezeptor verursacht eine Konformationsänderung des G-Proteins, wodurch GDP durch GTP an der α -Untereinheit ausgetauscht wird. GTP bewirkt eine erneute Konformationsänderung der α -Untereinheit, sodass der α -GTP-Komplex vom ursprünglichen G-Protein dissoziiert und durch Bindung an die Phospholipase C (Unterfraktion PLC- β_3) diese aktiviert. Die PLC- β_3 hydrolysiert aus Phosphatidyl-Inositol-Diphosphat den second messenger Inositol-Triphosphat (IP_3). Durch IP_3 öffnen sich die Calciumkanäle des endoplasmatischen Retikulums, die cytoplasmatische Calciumkonzentration steigt und Calcium bildet mit Calmodulin einen Komplex. Dieser Calcium-Calmodulin-Komplex aktiviert wiederum die Myosin-Leicht-Ketten-Kinase (Myosin-light-chain-kinase = MLCK), die die leichten Myosinfilamente phosphoryliert und so die Bindungsstelle für die Actinfilamente freigibt. Eine Actin-Myosinwechselwirkung lässt die glatte Muskulatur kontrahieren.

Der Weg über IP_3 gilt nur für hohe Hormonkonzentrationen. Bei niedrigen CCK-Konzentrationen entsteht alternativ Diacylglycerol (DAG) aus PIP_2 . DAG aktiviert die Proteinkinase und kann darüber die leichten Myosinfilamente phosphorylieren (Yu et al., 1998; Chadwick et al., 1990; Cox, 1988; Dennis et al., 1991; Hanyu et al., 1990).

Abbildung 19: Signaltransduktionskaskade des CCK-A-Rezeptors. Cholecystokinin vermittelt eine Gallenblasenkontraktion durch Aktivierung von CCK-A-Rezeptoren.

Auf dem Weg dieser umfangreichen Signaltransduktion sind Defekte auf den verschiedenen Ebenen denkbar, die zu einer eingeschränkten Kontraktion der glatten Muskulatur und somit zu einer verminderten Gallenblasenmotilität führen.

Bei verminderten Konzentrationen des Ursprungshormons, wird der gesamte Mechanismus nur unzureichend initiiert, was zu einer Motilitätseinschränkung auf oberster Ebene führt.

Im Bereich der transmembranösen Signalübermittlung ist der Einfluss des Cholesterins umfassend untersucht. Xiao et al. konnten zeigen, dass eine erhöhte Cholesterolkonzentration und ein erhöhter Cholesterol-Phospholipid-Quotient zu einer deutlichen Einschränkung der Gallenblasenmotilität und zur Bildung von Cholesteringallensteinen führt. Da unter cholesterinfreier Diät oder durch direkte Applikation der second messenger eine regelrechte Kontraktion der Gallenblase resultiert, lässt sich vermuten, dass der Defekt auf Membranebene entsteht. Xiao et al. postulieren, dass die erhöhte Cholesterolkonzentration in der Zellmembran direkt mit dem transmembranösen G-Protein innerhalb der α -Helices interagiert und so die Konformationsänderung behindert (Xiao et al., 2000)

Durch die aktuelle Studie lässt sich folgender Pathomechanismus postulieren: Die regelmäßige Gabe von Orlistat bedingt eine dauerhafte Blockade der Pankreaslipase.

Dadurch werden vermindert Triglyceride in Monoglyceride und freie Fettsäuren gespalten, wodurch signifikant erniedrigte CCK-Serumspiegel resultieren. Da bereits bei einer einmaligen Einnahme von Orlistat bei gesunden, nicht adipösen Probanden eine Hemmung der Cholecystokininsekretion um 45 % zu erkennen war, ist dieser Effekt auch bei langfristiger Einnahme zu erwarten.

Durch die dauerhaft verminderte Cholecystokininkonzentration entsteht eine eingeschränkte Motilität der Gallenblase über eine reduzierte Aktivität der beschriebenen Signaltransduktion. Dieser unmittelbare CCK-Effekt konnte ebenfalls bei den Probanden nachgewiesen werden, die im Mittel eine um ca. 50% verminderte Kontraktion aufwiesen.

Einen wesentlichen Pathomechanismus für die Entwicklung von Cholesteringallensteinen stellt die eingeschränkte Motilität der Gallenblase dar, die sich in verschiedenen Studien in vitro und in vivo belegen ließ. Dabei scheinen sowohl die verminderte Kontraktion, als auch eine protahierte Relaxation der Gallenblasenmuskulatur eine Rolle zu spielen (Holan et al., 1979; Shaffer, 1992).

Bei Patienten mit Pigmentsteinen ließ sich im Gegensatz dazu keine eingeschränkte Gallenblasenmotilität nachweisen (Chen et al., 1997).

Die Cholecystokininkonzentrationen, die Anzahl der CCK-A-Rezeptoren und die transmembranösen Signaltransduktionen waren identisch im Vergleich zum Normalkollektiv (Yu et al., 1995).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Orlistat über eine CCK-vermittelte Einschränkung der Gallenblasenkontraktion die Entstehung von Cholesteringallensteinen begünstigen könnte. Dies muss in entsprechenden Langzeitstudien untersucht werden.

5. Zusammenfassung

Die in dieser Studie untersuchten Fragen lassen sich wie folgt beantworten:

1. Wie in Zulassungsstudien untersucht wurde, kommt es durch die kovalente Hemmung der intraluminalen Lipasen durch Orlistat zu einer um 30% verminderten intraluminalen Konzentration an Monoglyceriden und freien Fettsäuren. Da Monoglyceride und freie Fettsäuren den stärksten Sekretionsreiz an den I-Zellen des oberen Gastrointestinaltraktes für Cholecystokinin darstellen, führt bereits eine einmalige orale Einnahme von Orlistat zu einer signifikanten Verminderung der CCK-Sekretion. Nach Einnahme der Testmahlzeit ist unter dem Einfluss von Orlistat die Gesamtsekretion von CCK um 22,4% eingeschränkt. Während ohne Orlistat die durchschnittliche Maximalkonzentration von CCK bei 7,84 pmol/l lag, konnte nach Gabe von Orlistat lediglich eine Maximalkonzentration von 4,11 pmol/l erreicht werden. Diese Differenz entspricht einem hochsignifikanten Unterschied mit einem $p < 0,001$. Zusätzlich ist der Zeitpunkt des Auftretens der Maximalkonzentrationen unter Orlistat um 10 Minuten protrahiert.
2. Durch Bindung von Cholecystokinin an die CCK-A-Rezeptoren der glatten Muskulatur der Gallenblase kommt es über eine G-Protein-gekoppelte Signaltransduktion zu einer Kontraktion der Gallenblase und somit zu einer Ausschüttung der Gallenflüssigkeit. Proportional zur Veränderung der CCK-Konzentrationen verhält sich die Gallenblasenkontraktion. Ohne Orlistat kam es durch Einnahme der Testmahlzeit zu einer Kontraktion der Gallenblase um 78,54% des Nüchternvolumens. Mit Orlistat konnte lediglich eine Kontraktion um 45,74% gemessen werden ($p < 0,0001$). Das Maximum der Gallenblasenkontraktion wurde analog zu den CCK-Konzentrationen unter dem Einfluss von Orlistat um 10 Minuten verzögert.
3. Durch die hochsignifikante Einschränkung der Gallenblasenmotilität schon bei einmaliger Applikation von Orlistat könnte es im Rahmen einer medikamentösen Therapie der morbidem Adipositas über langfristig verminderte CCK-Konzentrationen zu einer andauernden Einschränkung der Gallenblasenmotilität und dadurch zu einer Stase der Gallenflüssigkeit innerhalb der Gallenblase kommen. Orlistat könnte somit bei dauerhafter Einnahme die Bildung von Cholesteringallensteinen begünstigen. Weitere Langzeitstudien sollten sich dieser Fragestellung widmen.

7. Literaturverzeichnis

1. Andersen, I.B., Monrad, H., Gronvall, S., Hojgaard, L. (1993)
In vitro and in vivo accuracy of sonographic gallbladder volume determinations.
J Clin Ultrasound **21**, 157-162
2. Anderson, J.W., Hamilton, C.C., Brinkman-Kaplan, V. (1992)
Benefits and risks of an intensive very-low-calorie diet program for severe obesity.
Am J Gastroenterol. **87**, 6-15
3. Bado, A., Durieux, C., Moizo, L., Roques, B.P., Lewin, M.J. (1991)
Cholecystokinin-A receptor mediation of food intake in cats.
Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol **260**, R693-R697
4. Beglinger, C., Degen, L., Matzinger, D., D'Amato, M., Drewe, J. (2001)
Loxiglumide, a CCK-A receptor antagonist, stimulates calorie intake and hunger feelings in humans.
Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol **280**, R1149-R1154
5. Bergmann, K.E., Menzel, R., Mensink, G.B.M., Stolzenberg, H. (1989)
Verbreitung von Übergewicht in der erwachsenen Bevölkerung der BRD.
Akt Ernährung **14**, 205.
6. Borgstrom, B. (1980)
Importance of phospholipids, pancreatic phospholipase A2 and fatty acids for the digestion of dietary fat: in vitro experiments with porcine enzymes.
Gastroenterology **78**, 954-962
7. Bray, G.A., Bouchard, C., James, W.P. (1998)
Handbook of Obesity.
M.Dekker, New York, **697**

8. Broomfield, P.H., Chopra, R., Sheinbaum, R.C., Bonorris, G.G., Silverman, A., Schoenfield, L.J., Marks, J.W. (1988)
Effects of ursodeoxycholic acid and aspirin on the formation of lithogenic bile and gallstones during weight loss.
N Engl J Med **319**, 1567-1572
9. Buchpiguel, C.A., Sapienza, M.T., Vezzozzo, D.P., Rockman, R., Cerri, G.G., Magalhaes, A.E. (1996)
Gallbladder emptying in normal volunteers. Comparative study between cholescintigraphy and ultrasonography.
Clin Nucl Med **21**, 208-212
10. Bundesministerium für Gesundheit (1993)
Erährungsabhängige Krankheiten und ihre Kosten.
Nomos-Verlagsgesellschaft, Baden Baden
Gesundheit SdBf Vol. **27**
11. Carey, M.C. (1993)
Pathogenesis of gallstones.
Am J Surg **165**, 410-419
12. Carrière, F., Renou, C., Ransac, S., Lopez, V., De Caro, J., Ferrato, F., De Caro, A., Fleury, A., Sanwald-Ducray, P., Lengsfeld, H., Beglinger, C., Hadvary, P., Verger, R., Laugier, R. (2001)
Inhibition of gastrointestinal lipolysis by Orlistat during digestion of test meals in healthy volunteers.
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol **281**, G16-G28
13. Chadwick, C.C., Saito, A., Fleischer, S. (1990)
Isolation and characterization of the inositol triphosphate receptor from smooth muscle.
Proc Natl Acad Sci USA **87**, 2132-2136

14. Chen, Q., Amaral, J., Oh, S., Biancani, P., Behar, J. (1997)
Gallbladder relaxation in patients with pigment and cholesterol stones.
Gastroenterology **113**, 930-937
15. Colditz, G.A., Willett, W.C., Rotnitzky, A., Manson, J.E. (1995)
Weight gain as a risk factor clinical diabetes mellitus in women.
Ann Int Med **122**, 481
16. Cooper, S.J., Dourish, C.T., Clifton, P.G. (1992)
CCK antagonists and CCK-monoamine interactions in the control of satiety.
Am J Clin Nutr **55**, 291S-295S
17. Cox, J.A. (1988)
Interactive properties of calmodulin.
Biochem J **249**, 621-629
18. Dennis, B.A., Rhee, S.G., Billah, M.M., Hannun, Y.A. (1991)
Role of phospholipases in generating lipid second messengers in signal transduction.
FASEB J **5**, 2068-2077
19. Deprés, J.P. (1991)
Visceral obesity, insulin resistance and relates dyslipoproteinemias
In: Rifkin H, Colwell JA, Taylor ST (eds.)
Diabetes 1991 Elsevier, Amsterdam, **95**
20. Diehl, A.K. (1991)
Epidemiology and natural history of gallstone disease.
Gastroenterol Clin North Am **20**, 1-19
21. Dodds, W.J., Groh, W.J., Darweesh, R.M., Lawson, T.L., Kishk, S.M., Kern, M.K. (1985)
Sonographic measurement of gallbladder volume.
Am J Roentgenol **145**, 1009-1011

22. Drewe, J., Gadiant, A., Rovati, L.C., Beglinger, C. (1992)
Role of circulating cholecystokinin in control of fat-induced inhibition of food intake in humans.
Gastroenterology **102**, 1654-1659
23. Eggs, H., Neugart, G., Raith, F. (1993)
Mathematische Formelsammlung. Begriff und Sätze.
Verlag Moritz Diesterweg, Frankfurt am Main
2. Auflage, **30**
24. Fairburn, C.G., Cooper, Z. (1996)
New perspectives on dietary and behavioural treatments for obesity
Int J Obesity **20**, 9
25. Feinle, C., D'Amato, M., Read, N.W. (1996)
Cholecystokinin-A receptors modulate gastric sensory and motor responses to gastric distension and duodenal lipid.
Gastroenterology **110**, 1379-1385
26. Felson, D.T., Anderson, J.J., Naimark, A., Walker, A.M., Meenan, R.F. (1988)
Obesity and knee-osteoarthritis. The Framingham Study.
Ann Int Med **109**, 18-24
27. Fink, A.S., Meyer, J.H. (1983)
Intraduodenal emulsions of oleic acid augment acid-induced canine pancreatic secretion.
Am J Physiol **245**, G85-G91
28. Food and Drug Administration – Endocrinology and Metabolic Drugs Advisory (1998)
Committee Meeting Proceedings, Bethesda, MD: FDA 1998, March 13

29. Garfinkel, L. (1985)
Overweight and Cancer.
Ann Intern Med **103**, 1034
30. Glasbrenner, B., Malfertheiner, P., Pieramico, O., Klatt, S., Ditschuneit, H. (1991)
Sonographic study of gallbladder function: exogenous or endogenous stimulation?
Ultraschall Med. **12**, 172-175
31. Gortmaker, S.L., Must, A., Perrin, J.M., Sobol, A.M., Dietz, W.H. (1993)
Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood.
N Engl J Med. **30**, 1008-1012
32. Gutzwiller, J.P., Drewe, J., Ketterer, S., Hildebrand, P., Krautheim, A., Beglinger, C. (2000)
Interaction between CCK and a preload on reduction of food intake is mediated by CCK-A-Receptors in humans.
Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol. **279**, R189-R195
33. Hanefeld, M., Sachse, G. (2002)
The effects of orlistat on body weight and glycaemic control in overweight patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial.
Diabetes Obes Metab **4**, 415-423
34. Hanyu, N., Dodds, W.J., Laymann, R.D., Hogan, W.J., Chey, W.Y., Takahashi, T. (1990)
Mechanism of cholecystokinin-induced contraction of opossum gallbladder.
Gastroenterology **98**, 1299-1306

35. Harper, A.A., Raper, H.S. (1943)
Pancreozymin, a stimulant of the secretion of pancreatic enzymes in the
extracts of the small intestine.
J Physiol **102**, 115-125
36. Hashimoto, S., Goto, H., Hirroka, Y., Itoh, A., Ishigura, Y. (1999)
An evaluation of three-dimensional ultrasonography for the measurement of
gallbladder volume.
Am J Gastroenterol **94**, 3492-3496
37. Heitmann, J., Schneider, H., Grothe, L., Peter, J.H. (1993)
Schlafapnoe und Adipositas.
Adipositas **5**, 12
38. Herzig, K.H., Schon, I., Tatemoto, K., Ohe, Y., Li, Y., Folsch, U.R., Owyang,
C. (1996)
Diazepam binding inhibitor is a potent cholecystokinin-releasing peptide in
intestine.
Proc Natl Acad Sci USA **93**, 7927-7932
39. Hildebrand, P., Petrig, G., Burckhardt, B., Ketterer, S., Lengsfeld, H., Fleury,
A., Hadvary, P., Beglinger, C. (1998)
Hydrolysis of dietary fat by pancreatic lipase stimulates cholecystokinin
release.
Gastroenterology **114**, 123-129
40. Holan, K.R., Holzbach, R.T., Hermann, R.E., Cooperman, A.M., Claffey,
W.J. (1979)
Nucleation time: a key factor in the pathogenesis of cholesterol gallstone
disease.
Gastroenterology **77**, 611-617

41. Hopman, W.P.M., Jansen, J.B.M.J., Rosenbusch, G., Lamers, C.B.H.W. (1984)
Effect of equimolar amounts of long chain triglycerides and medium chain triglycerides on plasma cholecystokinin and gallbladder contraction.
Am J Clin Nutr **39**, 356-359
42. Huang, S.C., Fortune, K.P., Wank, S.A., Kopin, S., Gardner, J.D. (1994)
Multiple affinity states of different cholecystokinin receptors.
J Biol Chem **269**, 26121-26126
43. Isaacs, P.E.T., Ladas, M.D., Forgacs, I.C., Dowling, R.H., Ellam, S.V. (1987)
Comparison of effects of ingested medium- and long-chain triglyceride on gallbladder volume and release of cholecystokinin and other gut peptides.
Dig Dis Sci **32**, 481-486
44. Ivy, A.C., Oldberg, E. (1928)
A hormone mechanism for gallbladder contraction and evacuation.
Am J Physiol **86**, 599-613
45. Ivy, A.C. (1934)
The physiology of gallbladder.
Physiol Rev **14**, 1-102
46. James, R.U.P.P.J., Nealon, W.H., Singh, P., Fagan, J., Jonans, A.S., Greely, G.H., Thompson, J.C. (1987)
Correlation of cholecystokinin receptors with gallbladder contractility in patients with gallstones.
Ann Surg **205**, 641-648
47. Jorgensen, T. (1987)
Prevalence of gallstones in a Danish population.
Am J Epidemiol **126**, 912-921

48. Jorgensen, T. (1989)
Gallstones in a Danish population: Relation to weight, physical activity, smoking, coffee consumption, and diabetes mellitus.
Gut **30**, 528-534
49. Keil, U., Liese, A.D., Hense, H.W., Filipiak, B., Doring, A., Stieber, J., Lowel, H. (1998)
Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984 – 1992. Monitoring trends and determinants in cardiovascular diseases.
Eur Heart J **19**, 1197-1207
50. Kissileff, H.R., Pi-Sunyer, F.X., Thornton, J., Smith, G.P. (1981)
C-terminal octapeptide of cholecystokinin decreases food intake in man.
Am J Clin Nutr **34**, 154-160
51. Koolman, J., Röhm, K.H. (1994)
Taschenatlas der Biochemie
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, **46**
52. Kuczmarski, R.J., Flegal, K.M., Campbell, S.M., Johnson, C.L. (1994)
Increasing prevalence of overweight among U.S. adults: the National and Nutrition Examination Surveys 1960 to 1991.
JAMA **272**, 205
53. Kuzmak, L.I. (1989)
Gastric banding In: Deitel (ed.). Surgery for the morbidly obese patient.
Lea & Febiger, Philadel.
54. Liddle, R.A., Goldfine, I.D., Williams, J.A. (1984)
Bioassay of plasma cholecystokinin in rats: effects of food, trypsin inhibitor and alcohol.
Gastroenterology **87**, 542-549

55. Liddle, R.A., Goldfine, I.D., Rosen, M.S., Taplitz, R.A., Williams, J.A. (1985)
Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding and relationship to gallbladder contraction.
J Clin Invest **75**, 1144-1152
56. Lippert, H. (1996)
Lehrbuch der Anatomie.
Urban und Schwarzenberg
4. Auflage, 303-307
57. Lucas, K.H., Kaplan-Machlis, B. (2001)
Orlistat –an novel weight loss therapy.
Ann Pharmacother. **35**, 314-328
58. Marzio, L., Neri, M., Capone, F. (1988)
Gallbladder contraction and its relationship to interdigestive duodenal motor activity in normal human subjects.
Dig Dis Sci **33**, 540-544
59. Matson, C.A., Reid, D.F., Cannon, T.A., Ritter, R.C. (2000)=
Cholecystokinin and leptin act synergistically to reduce body weight.
Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol **278**, R882-R890
60. McLaughlin, J., Grazia Luca, M., Jones, M.N., D`Amato, M., Dockray, G.J., Thompson, D.G. (1999)
Fatty acid chain length determines cholecystokinin secretion and effect on human gastric motility.
Gastroenterology **116**, 46-53
61. McNeely, W., Benfield, P. (1998)
Orlistat.
Drugs **56**, 241-249

62. Meyer, J.H., Jones, R.S. (1974)
Canine pancreatic responses to intestinally perfused fat and products of fat digestion.
Am J Physiol **226**, 1178-1187
63. Moran, T.H., McHugh, P.R. (1982)
Cholecystokinin suppresses food intake by inhibiting gastric emptying.
Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol **242**, R 491-R497
64. Moran, T.H., McHugh, P.R. (1988)
Gastric and nongastric mechanisms for satiety action of cholecystokinin.
Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol **254**, R628-R632
65. Moran, T.H., Norgren, R., Crosby, R.J., Mc Hugh, P.R. (1990)
Central and peripheral vagal transport of cholecystokinin binding sites occurs in afferent fibers.
Brain Res **526**, 95-102
66. Moran, T.H., Kornbluh, R., Moore, K., Schwartz, G.J. (1994)
Cholecystokinin inhibits gastric emptying and contracts the pyloric sphincter in rats by interacting with low affinity CCK receptor sites.
Regul Pept **52**, 165-172
67. Moran, T.H., Baldessarini, A.R., Salorio, C.F., Lowery, T., Schwartz, G.J. (1997)
Vagal afferent and efferent contributions to the inhibition of food intake by cholecystokinin.
Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol **272**, R1245-R1251
68. Moran, T.H., Katz, L.F., Plata-Salaman, C.R., Schwartz, G.J. (1998)
Disordered food intake and obesity in rats lacking cholecystokinin A receptors.
Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol **274**, R618-R625

69. Mortimore, I.L., Marshall, I., Wraith, P.K., Sellar, R.J., Douglas, N.J. (1998)
Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with
Sleep apnea compared with that in control subjects
Am J Respir Crit Care Med **157**, 280
70. Muraca, M., Cianci, V., Vilei, M.T., Burighel, D. (1996)
Ultrasonic evaluation of gallbladder emptying with ceruletide.
Ital J Gastroenterol **28**, 38-39
71. Mutt, V., Jorpes, J. (1968)
Structure of porcine cholecystokinin-pancreozymin.
Eur J Biochem **6**, 156-162
72. Nitsche, R., Hinrichsen, H., Herzig, K.H., Hopfner, M., Nustede, R., Folsch, U.R. (1998)
Evaluation of a cacao drink as a simple oral stimulus to assess gallbladder contraction.
Z Gastroenterol **36**, 135-141
73. Owyang, C. (1999)
Discovery of a cholecystokinin-releasing peptide: biochemical characterization and physiological implications.
Chin J Physiol **42**, 113-120
74. Product information Xenical (Orlistat) Roche Laboratories (1999)
Nutley, NJ: Roche Laboratories Inc., May 1999
75. Rehfeld, J.F. (1998)
Accurate measurement of cholecystokinin in plasma.
Clin Chem **44**, 991-1001

76. Rexrode, K.M., Hennekens, C.H., Willett, W.C., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., Rich-Edwards, J.W., Speizer, F.E., Manson, J.E. (1997)
A prospective study of body mass index, weight change and risk of stroke in women.
JAMA **277**, 1539
77. Rossner, S., Sjostrom, L., Noack, R., Meinders, A.E., Nosedá, G. (2000)
Weight loss, weight maintenance and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. European Orlistat Obesity Study Group.
Obes Res. **8**, 49-61
78. Russel, D.W., Setchell, K.D.R. (1992)
Bile acid biosynthesis.
Biochemistry **31**, 4737-4749
79. Schiedermaier, P., Neubrand, M., Hansen, S., Sauerbruch, T. (1997)
Variability of gallbladder emptying after oral stimulation.
Scand J Gastroenterol **32**, 719-724
80. Schjoldager, B.T. (1994)
Role of CCK in gallbladder function.
Ann N Y Acad Sci **713**, 207-217
81. Schmidt, W.E., Schmitz, F. (2002)
Cellular localization of cholecystokinin receptors as the molecular basis of the peripheral regulation of acid secretion.
Pharmacol Toxicol **91**, 351-358

82. Schmidt, W.E., Creutzfeldt, W., Höcker, M., Nustede, R., Roy Choudhury, A., Nustede, R., Schleser, A., Nitsche, R., Rovati, L.C., Schafmayer, A., Fölsch, U.R. (1991)
Cholecystokinin receptor antagonist loxiglumide modulates plasma levels of gastro-entero-pancreatic hormones in man.
Eur J Clin Invest **21**, 501-511
83. Schwandt, P., Richter, W.O. (1992)
Ernährungsstörungen.
In: Hornbostel H, Kaufmann W, Siegenthaler W (Hrsg.)
Innere Medizin in Praxis und Klinik
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1992
84. Schwartz, G.J., Mc Hugh, P.R., Moran, T.H. (1994)
Pharmacological dissociation of response to CCK and gastric loads in rat mechanosensitive vagal afferents.
Am J Physiol **267**, R303-R308
85. Schwizer, W., Asal, K., Freiss, C., Mettraux, C., Borovicka, J., Remy, B., Asal, K., Jansen, J.B., Douchet, I., Verger, R., Fried, M. (1997)
Role of lipase in the regulation of gastrointestinal function in humans.
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol **273**, G612-G620
86. Shaffer, E.A. (1992)
Abnormalities in gallbladder function in cholesterol gallstone disease: bile and blood, mucosa and muscle –the list lengthens.
Gastroenterology **102**, 1808-1812
87. Shiffman, M.L., Sugerman, H.J., Kellum, J.M., Brewer, W.H., Moore, E.W. (1991)
Gallstone formation after rapid weight loss: A prospective study in patients undergoing gastric bypass surgery for treatment of morbid obesity.
Am J Gastroenterol **86**, 1000-1005

88. Silbernagl, S., Despopoulos, A. (1991)
Ernährung und Verdauung In: Silbernagl (Hrsg.)
Taschenatlas der Physiologie
4.Auflage, Thieme, Dt. Taschenbuchverlag 1991
89. Silverstone, T. (1982)
Drugs and appetite.
London, Acad Press, **23**
90. Sjostrom, L., Rissanen, A., Andersen, T., Boldrin, M., Golay, A., Koppeschaar, H.P. (1998)
Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients.
Lancet **352**, 167-172
91. Solomon, T.E. (1994)
Control of exocrine pancreatic secretion.
In: Johnson LR (ed.): Physiology of the gastrointestinal tract.
Volume 2, 3rd ed. New York: Raven, 1499-1529
92. Spannagel, A.W., Green, G.M., Guan, D., Liddle, R.A., Faull, K., Reeve, J.R. (1996)
Purification and characterisation of a luminal cholecystokinin-releasing factor from rat intestinal secretion.
Proc. Natl. Acad. Sci. **93**, 4415-4420
93. Stern, J.S., Hirsch, J., Blair, S.N., Foreyt, J.P., Frank, A., Kumanyika, S.K., Madans, J.H., Marlatt, G.A., St Jeor, S.T., Stunkard, A.J. (1995)
Weighing the options – criteria for evaluating weightmanagement programs.
Committee to develop criteria for evaluating the outcome of approaches to prevent and treat obesity.
Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, Washington DC
Obes Res **3**, 591-604

94. Stolk, M.F.J., van Erpecum, K.G., van Berge Henegouwen, G.P., Kesselring, O.F., Hopman, W.P. (1990)
Gallbladder volume and contraction measured by sum-of-cylinders method compared with ellipsoid and area-length methods.
Acta Radiol. **31**, 591-596
95. Strobel, R.J., Rosen, R.C. (1996)
Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: A critical review.
Sleep **19**, 104
96. Szewczyk, J.R., Laudeman, C. (2003)
CCK1R agonists: a promising target for the pharmacological treatment of obesity.
Curr Top Med Chem **3**, 837-854
97. Takahashi, T., May, D., Owyang, C. (1991)
Cholinergic dependence of gallbladder response to cholecystokinin in the guinea pig in vivo.
Am J Physiology **261**, G565-G569
98. Tonkisch, A. (1924)
Zur Physiologie des Pankreas.
Pflügers Arch Gesamte Physiol des Menschen **206**, 525-553
99. Walsh, J.H. (1994)
Gastrointestinal hormones.
Physiology of the Gastrointestinal Tract. Edited by Johnson LR.
New York: Raven Press 1994, 1-128
100. Wank, S.A. (1998)
G Protein-coupled receptors in gastrointestinal physiology. I. CCK-receptors: an exemplary family.
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol **274**, G607-G613

101. Watanabe, S., Lee, K.Y., Chang, T.M., Berger-Ornstein, L., Chey, W.Y. (1988)
Role of pancreatic enzymes on release of cholecystokinin-pancreozymin in response to fat.
Am J Physiol **254**, G837-842
102. Weast, R.C. (1976)
Handbook of the chemistry and physics.
57th ed. Boca Raton Fl: CRC
103. Weintraub, M., Rubio, A., Golik, A., Byrne, L., Scheinbaum, M.L. (1991)
Sibutramine in weight control: a dose-ranging, efficacy study.
Clin Pharmacol Ther. **50**, 330-337
104. Welch, I., Seepie, C.P., Read, N.W. (1988)
Comparison of the effect on satiety and eating behaviour of infusion of lipid into different regions of the small intestine.
Gut **29**, 306-311
105. Wedmann, B., Schmidt, G., Wegener, M., Coenen, C., Ricken, D., Droge, C. (1991)
Sonographic evaluation of gallbladder kinetics: in vitro and in vivo comparison of different methods to assess gallbladder emptying.
J Clin Ultrasound **19**, 341-349
106. Willett, W.C., Manson, J.E., Stampfer, M.J. (1995)
Weight, weight change and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range.
JAMA **273**, 461
107. Willett, W.C., Browne, M.L., Bain, C. (1985)
Relative weight and risk of breast cancer among premenopausal women.
Am J Epidemiol **122**, 731

108. Wirth, A. (1998)
Bewegungstherapie bei Adipositas.
In: Wechsler JG (Hrsg.): Adipositas – Ursachen und Therapie.
Berlin, Blackwell, 241
109. Wolf, C., Tanner, M. (2002)
Obesity
West J Med **176**, 23-28
110. Wu, C.L., Hung, C.R., Chang, F.Y., Pau, K.Y.F., Wang, J.L., Wang, P.S. (2002)
Involvement of cholecystokinin receptor in the inhibition of gastric emptying by oxytocin in male rats.
Eur J Physiol **445**, 187-193
111. Xiao, Z.L., Chen, Q., Amaral, J., Biancani, P., Behar, J. (2000)
Defect of receptor-G protein coupling in human gallbladder with cholesterol stones.
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol **278**, G251-258
112. Yu, P., Chen, Q., Harnett, K.M., Amaral, J., Biancani, P., Behar, J. (1995)
Direct G protein activation reverses impaired CCK signaling in human gallbladders with cholesterol stones.
Am J Physiol **269**, G659-G665
113. Yu, P., Chen, Q., Xiao, Z., Harnett, K., Biancani, P., Behar, J. (1998)
Signal transduction pathways mediating CCK-induced gallbladder muscle contraction.
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol **275**, G203-G211

114. Zhi, J., Mulligan, T.E., Hauptmann, J.B. (1999)
Long-term systemic exposure of orlistat, a lipase inhibitor, and its metabolites
in obese patients.
J Clin Pharmacol. **39**, 41-46

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. Frank Schmitz für die Überlassung des Themas sowie für seine wertvollen Hinweise und konstruktiven Diskussionsbeiträge.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang E. Schmidt für seine wertvollen Hinweise und konstruktiven Diskussionsbeiträge.

Herrn Privatdozent Dr. med. Karl-Heinz Herzig und Frau Gabriele Brunke danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der CCK-Bioassays.

Außerdem danke ich Herrn Dipl.-Stat. Tim Holland-Letz aus der Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie für die freundliche Überprüfung der statistischen Auswertungen.

Besonders möchte ich den Probanden für die Teilnahme an der Studie danken.

Lebenslauf

Am 14. Januar 1975 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Dr. Bodo Ellrichmann und seiner Ehefrau, der Zahnärztin Dr. Heide Ellrichmann-Jackel, geborene Jackel, in Hagen in Westfalen geboren.

Im Alter von drei Jahren übersiedelte ich mit meiner Familie von Schwerte nach Herdecke, wo ich aufwuchs und von 1981 bis 1985 die Grundschule am Schraberg besuchte.

Im selben Jahr wechselte ich an das Friedrich-Harkort Gymnasium in Herdecke, wo ich im Jahr 1994 in den Fächern Mathematik, Englisch, Physik und Erdkunde die Reifeprüfung mit der Gesamtnote 1,3 ablegte.

Im Oktober 1994 immatrikulierte ich mich an der Ruhr-Universität Bochum im Fach Humanmedizin. Nach Absolvierung der vorklinischen Studien unterzog ich mich im Herbst 1996 mit Erfolg der Ärztlichen Vorprüfung. Im April des Jahres 1998 bestand ich den ersten Teil und zwei Jahre später den zweiten Teil der Ärztlichen Prüfung. Der nachfolgende Ausbildungsabschnitt im Praktischen Jahr führte mich von April bis August 2000 an das Groote Schuur Hospital in Kapstadt, Südafrika, wo ich den chirurgischen Teil in der Unfall- und Allgemeinchirurgie absolvierte. Ich arbeitete von August bis November 2000 im Fach Innere Medizin am Allgemeinen Krankenhaus Hagen, Lehrkrankenhaus der Ruhr-Universität Bochum, unter Prof. Scholten und danach bis zum März 2001 unter Prof. Laczkovics an der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil in Bochum.

Im Mai 2001 schloß ich das Medizinstudium mit dem 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab.

In meiner Tätigkeit als Arzt im Praktikum arbeitete ich von September 2001 bis März 2003 in der Medizinischen Klinik I des St. Josef Hospital Bochum, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum, unter Prof. W.E. Schmidt.

Dort bin ich seit April 2003 als Assistenzarzt tätig.